

## **Equivalenza, equità di accesso e prove di efficacia per l'uso dei biosimilari**

**FRANCESCO TROTTA<sup>1</sup>, ANTONIO ADDIS<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Dipartimento di Epidemiologia del Servizio sanitario della Regione Lazio.

*Pervenuto il 27 dicembre 2016.*

**Riassunto.** Attualmente, i farmaci biosimilari sono uno dei potenziali strumenti in grado di consentire l'accesso alla farmacoterapia biologica in un contesto di risorse limitate. Nonostante siano stati determinati degli standard universali, i prescrittori sono spesso ignari del significato della valutazione che assicura una corretta equivalenza del biosimilare con il prodotto originale. D'altro canto, spesso mancano studi di efficacia comparativa e di sicurezza tra biosimilari e originator. Questi potrebbero essere alcuni dei fattori limitanti per un uso più ampio di tali strumenti terapeutici da parte degli operatori sanitari. Di conseguenza, scetticismo e potenziali problemi legali stanno prevalendo sulla discussione scientifica, ostacolando il dibattito su problemi clinici connessi con l'uso dei biosimilari (per es., switch tra diverse formulazioni, utilizzo esclusivo nei pazienti naïve, ecc.). Per superare le barriere esistenti, la Commissione Regionale sul Farmaco del Lazio ha predisposto un percorso specifico che coinvolge gli operatori al fine di testare con i dati del mondo reale l'ipotesi di differenze di efficacia e sicurezza. Tutto ciò potrebbe rappresentare un nuovo approccio per trasferire le giuste informazioni nella pratica clinica. Tuttavia, per migliorare l'uso corretto di farmaci biosimilari abbiamo bisogno di sviluppare nuove strategie che prendano in considerazione le best practice nazionali e internazionali in grado di coinvolgere tutte le parti interessate.

**Parole chiave.** Biosimilari, equità di accesso, equivalenza, prove di efficacia.

Le terapie con farmaci biologici hanno rappresentato negli ultimi anni una vera e propria novità come opportunità di trattamento di molte patologie croniche di tipo autoimmune tra cui l'artrite reumatoide, la spondilite anchilosante, la psoriasi, l'artrite psoriasica, la colite ulcerosa e il morbo di Crohn. Si tratta di terapie farmacologiche per cui è previsto un costo crescente che potrebbe raggiungere i 210 miliardi di dollari nel 2016 e a cui corrisponde un numero relativamente piccolo di pazienti rispetto alla richiesta di accesso alle cure<sup>1</sup>. Tutto ciò è evidentemente legato alla difficoltà dei pagatori pubblici e privati di assicurare la sostenibilità della spesa a lungo termine. In tale contesto, la perdita della protezione brevettuale di diversi di questi medicinali ha messo in luce la possibilità di sfruttare la riduzione dei prezzi offerti dai prodotti biosimilari rispetto agli originator. È stato calcolato che l'introduzione dei biosimilari potrebbe produrre un risparmio di circa 40 miliardi di euro entro il 2020 nella sola Europa<sup>2</sup>.

*Equivalence, equity and evidence for the use of biosimilar drugs.*

**Summary.** At present, biosimilar drugs are one of the potential tools capable to allow the access to biological pharmacotherapy in a context of limited resources. Even though universal standards have been determined, prescribers are often unaware of the meaning of the evaluation which assures correct equivalence of biosimilar with the originator product. On the other hand, comparative efficacy and safety studies between biosimilars and originators are often lacking. These might be some of the limiting factors for a wider use of such therapeutic tools by the health practitioners. As a consequence, skepticism and potential legal issues are dominating the scientific discussion on this topic hindering the discussion on clinical issues related to the use of biosimilars (e.g. switching's safety; head to head effectiveness data versus originators, etc.). To overcome existing barriers, the Committee for Medicines of the Lazio Region established a specific pathway in order to share with researchers and practitioners the available evidence as well as to investigate the hypothesis of efficacy and safety differences using real world data. This might represent a novel approach to transfer the right information in the clinical practice. However, to improve the correct use of biosimilar drugs we need to develop new strategies taking into account national and international best practices capable to involve all stakeholders.

**Key words.** Biosimilar drugs, equity, equivalence, evidence.

Oltre al vantaggio economico per i budget dei sistemi sanitari, vi è la possibilità di ampliare ulteriormente l'accesso alle terapie biologiche sfruttando la concorrenza tra farmaci diversi che hanno le stesse indicazioni terapeutiche ma costi molto differenti. Tuttavia, anche nel caso più semplice, ovvero quello relativo al biosimilare e al suo originator (quindi quando si parla dello stesso principio attivo) sorgono quesiti clinici legati alla valutazione della loro sovrapposibilità in termini di efficacia e sicurezza. Il prescrittore si trova infatti di fronte a una serie di scelte su cui dover formulare una decisione clinica e che ha a che fare con la continuità terapeutica (switch tra originator e biosimilare), oppure se riservare l'uso dei biosimilari solo a particolari tipologie di pazienti (pazienti naïve).

In ogni caso le agenzie regolatorie internazionali come la Food and Drug Administration (FDA), la European Medicines Agency (EMA) e l'Organizzazione Mondiale della Sanità (WHO) hanno prodotto dei

« È stato calcolato che l'introduzione dei biosimilari potrebbe produrre un risparmio di circa 40 miliardi di euro entro il 2020 nella sola Europa. »

percorsi autorizzativi precisi e definiti che consentono di garantire i biosimilari in termini di qualità del prodotto, sicurezza ed efficacia assicurando, per quanto possibile, la mancanza di differenze rilevanti rispetto agli originator<sup>3-5</sup>. In alcuni casi (FDA) ci si è chiesti se, come già avviene per i farmaci "generici", l'intercambiabilità tra biosimilare e biologico di riferimento dovesse necessariamente coinvolgere il medico prescrittore o se, una volta accertata la sovrapposibilità dell'efficacia e della sicurezza, potesse essere delegata direttamente al farmacista (sostituibilità automatica). Indipendentemente dalle rassicurazioni di tipo regolatorio o anche dalle prospettive di risparmio, alcune indagini condotte mostrano come il clinico non sembri trovare in questi documenti argomentazioni valide a sostegno della promozione all'uso dei farmaci biosimilari<sup>6</sup>. Lo si capisce dal tenore dei position paper di molte società scientifiche e associazioni di categoria che hanno deciso di orientarsi su posizioni conservative rispetto alle tematiche in discussione sottolineando gli aspetti legali e gli elementi di incertezza piuttosto che analizzare criticamente i dati fino a oggi disponibili sulla base di prove di efficacia e sicurezza<sup>1</sup>.

Per quanto ci riguarda, nel nostro Paese la discussione avvenuta all'interno dell'Agenzia italiana del farmaco - che doveva mettere in chiaro quali, secondo la sua Commissione tecnico scientifica, sarebbero stati i criteri con cui valutare le equivalenze dei medicinali prevalentemente ospedalieri con stessa indicazione terapeutica e in assenza di studi di superiorità - non è andata a buon fine<sup>7,8</sup>. Il pur lungo percorso di tale documento, partito nel 2014, è stato recentemente interrotto dall'ultima legge finanziaria spostando la discussione tecnica su un piano prettamente politico.

In questo contesto non è semplice proporre un nuovo modo di affrontare la tematica, disinnescandola da aspetti non propriamente tecnico-scientifici. Aiuta però l'esperienza maturata in altri Paesi dove l'approccio prevalente è stato quello di coinvolgere direttamente i prescrittori nella verifica dei dati e nella produzione di conoscenze utili a rispondere ai quesiti clinici. È il caso della Norvegia dove, per affrontare i problemi sopra esposti, gli organi governativi hanno promosso uno studio randomizzato in doppio cieco di non inferiorità di fase IV (NOR-SWITCH) che confrontava il margine di peggioramento in pazienti affetti da diverse patologie reumatologiche, a seguito dell'esposizione a infliximab originator o biosimilare<sup>9</sup>. Nel periodo compreso tra il 2014 e il 2016 sono stati arruolati nello studio 481 pazienti derivanti da 40 centri nazionali e in terapia stabile con infliximab. I pazienti sono stati randomizzati in due bracci: un braccio in cui veniva continuato il trattamento con infliximab originator e un braccio in cui veniva praticato lo switch dall'originator al biosimilare. Il grado di peggioramento delle patologie osservato tra i due

bracci di trattamento non è risultato statisticamente differente e il trial sembra dimostrare che lo switch al biosimilare sia non inferiore in termini di efficacia clinica rispetto alla continuazione della terapia con l'originator. Il risultato più importante dello studio è stato però quello di coinvolgere pazienti e prescrittori all'interno di un protocollo disegnato al fine di dare risposta a un quesito aperto, provando nel concreto a produrre la conoscenza mancante per chi dovrà prendere decisioni cliniche.

### L'esperienza della Regione Lazio

Anche nel nostro Paese vi sono esperienze che provano a costruire questo tipo di decisioni attraverso un percorso condiviso. Il Lazio è una delle Regioni dove fino a oggi i prodotti biosimilari sono stati scelti relativamente meno nelle rispettive aree terapeutiche rispetto ai corrispettivi originator. Si pensi che, a titolo di esempio, in una coorte di 33.181 pazienti affetti da colite ulcerosa o con morbo di Crohn, definita attraverso i flussi della farmaceutica regionale, dei 12.878 trattamenti effettuati nel corso del 2015 con infliximab solo il 5% dei casi era effettuato ricorrendo a uno dei due biosimilari disponibili.

La Commissione Regionale del Farmaco (CoReFa) ha deciso di affrontare l'argomento dei biosimilari cercando di rispondere innanzitutto ai quesiti clinici di efficacia e sicurezza legati al loro corretto utilizzo. Allo scopo, si è avvalsa di un gruppo di lavoro formato di operatori sanitari, metodologi e clinici capace di approfondire i diversi aspetti del problema a seconda delle diverse categorie terapeutiche in questione. Gli elementi considerati ai fini dello sviluppo di apposite linee di indirizzo sono i seguenti:

1. analisi dei farmaci autorizzati e delle rispettive indicazioni terapeutiche;
2. analisi dei dati di utilizzo e confronti intra- e inter-regionali;
3. dati epidemiologici relativi alle condizioni per le quali biosimilari e rispettivi originator sono indicati;
4. analisi delle evidenze disponibili su efficacia e sicurezza comparativa.

Sulla base dei dati di tutte le prescrizioni regionali analizzate per aree terapeutiche è stato quindi possibile osservare come, per esempio nel caso delle eritropoietine, il fenomeno dello switch non sia da considerare una rarità riguardando circa il 23% di tutte le prescrizioni della categoria terapeutica. In definitiva, per quanto il passaggio da un originator a un biosimilare risulti più limitato, i prescrittori non sembrano quindi rifiutare la possibilità di passare per la stessa indicazione da un biologico a un altro all'interno di una classe terapeutica.

La parte più originale degli approfondimenti effettuati riguarda però l'analisi dei dati di efficacia e sicurezza comparativa. In questo caso le strade seguite sono principalmente due: revisione sistematica della letteratura, dei rapporti di health technology assessment e delle linee-guida pubblicate e studi eziologici specifici su esiti di efficacia e sicurezza identificati insieme ai clinici del panel in popolazioni esposte a biologici e/o biosimilari. I flussi di dati disponibili consentono di identificare delle coorti rilevanti di pazienti e, in alcuni casi, di stimare sia la percentuale complessiva di switch tra i vari prodotti, sia di caratterizzare le tipologie di switch più frequenti. I risultati di queste analisi vengono discusse insieme al gruppo di lavoro che partecipa attivamente alla revisione dei protocolli di analisi e alla lettura dei risultati. L'intero percorso si conclude con l'elaborazione di linee di indirizzo del CoReFa che sono sottoposte ad un monitoraggio sistematico per poterne valutare nel tempo l'impatto sulle attitudini prescrittive.

Le considerazioni fatte sono quindi principalmente di tipo clinico, per arrivare a una conclusione sull'uso appropriato di questi medicinali al fine di rispondere ai legittimi quesiti dei prescrittori. Le conclusioni della CoReFa rimandano ora a decisioni in termini di governo che potranno favorire l'uso dei farmaci biosimilari, sapendo che l'eventuale scelta tra questi medicinali non comporterà, sulla base delle evidenze misurate sul campo, una differenza clinicamente rilevante. È a partire da questi ultimi punti che la Regione può adesso cominciare a promuovere una governance del farmaco che vale comunque, per le casse del servizio sanitario del Lazio, un potenziale risparmio di oltre 11 milioni di euro su base annuale. Le esperienze condotte finora dalla CoReFa nel Lazio hanno riguardato alcune classi specifiche di farmaci quali i fattori di crescita dei bianchi (G-CSF), le epoietine, ma anche il posizionamento dei farmaci biologici nella colite ulcerosa dell'adulto<sup>10-12</sup>; nel corso dei prossimi mesi è atteso che l'attenzione venga rivolta alle aree cliniche non ancora coperte in cui sono disponibili biosimilari.

In conclusione, appare evidente che per quanto la discussione rimarrà accesa, il corretto utilizzo dei farmaci biosimilari e la loro collocazione nell'ambito delle scelte terapeutiche non può che passare attraverso un percorso condiviso che coinvolga operatori sanitari, pazienti e decisori e che ponga al centro l'attenta analisi dei dati o, addirittura, la produzione di nuova conoscenza.

*Conflitti di interesse:* gli autori dichiarano l'assenza di conflitti di interesse.

## Bibliografia

1. Braun J, Kudrin A Switching to biosimilar infliximab (CT-P13): evidence of clinical safety, effectiveness and impact on public health, *Biologics* 2016; 44: 257-66.
2. IMS Health Report. Delivering on the Potential of Biosimilar Medicines. March 2016. [http://www.imshealth.com/files/web/IMSH%20Institute/Healthcare%20Briefs/Documents/IMS\\_Institute\\_Biosimilar\\_Brief\\_March\\_2016.pdf](http://www.imshealth.com/files/web/IMSH%20Institute/Healthcare%20Briefs/Documents/IMS_Institute_Biosimilar_Brief_March_2016.pdf)
3. EMA Guideline on similar biological medicinal products (2014). [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2014/10/WC500176768.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/10/WC500176768.pdf)
4. FDA Biosimilars: additional questions and answers regarding implementation of the biologics price competition and innovation act of 2009 (2015) (issued jointly by CDER and CBER, May 2015) <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/.../Guidances/UCM273001.pdf>
5. WHO Guidelines on evaluation of similar biotherapeutic products (SBPs) (2009). [http://www.who.int/biologicals/areas/biological\\_therapeutics/BIOTHERAPEUTICS\\_FOR\\_WEB\\_22APRIL2010.pdf](http://www.who.int/biologicals/areas/biological_therapeutics/BIOTHERAPEUTICS_FOR_WEB_22APRIL2010.pdf)
6. Danese S, Bonovas S, Peyrin-Biroulet L. Biosimilars in IBD: from theory to practice. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2017; 14: 22-31.
7. Determinazione AIFA 458/2016 [http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/Determina\\_458-2016.pdf](http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/Determina_458-2016.pdf)
8. Determinazione AIFA 1571/2016 [http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/revoca\\_determinazione\\_aifa-DG\\_458.pdf](http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/revoca_determinazione_aifa-DG_458.pdf)
9. Goll GL, Olsen IC, Jorgensen KK, et al. Biosimilar infliximab (CT-P13) is not inferior to originator infliximab: results from a 52-week randomized switch trial in Norway. *Arthritis Rheumatol* 2016; 68 (suppl 10). <http://acrabstracts.org/abstract/biosimilar-infliximab-ct-p13-is-not-inferior-to-originator-infliximab-results-from-a-52-week-randomized-switch-trial-in-norway/>
10. CoReFa Linee di indirizzo per l'uso appropriato dei fattori di crescita leucocitaria (G-CSF) nel Lazio. Novembre 2015. <http://www.deplazio.net/images/stories/files/corefa/linee-indirizzoG-CSF.pdf>
11. CoReFa Linee di indirizzo per l'uso appropriato degli agenti eritropoietici (ESA) nel Lazio. Gennaio 2016. <http://www.deplazio.net/images/stories/files/corefa/linee%20di%20indirizzo%20epo.pdf>
12. CoReFa. Place in therapy of Vedolizumab nella colite ulcerosa del paziente adulto. Ottobre 2016. [http://deplazio.net/images/stories/files/corefa/vedolizumab\\_corefa\\_ottobre%202016.pdf](http://deplazio.net/images/stories/files/corefa/vedolizumab_corefa_ottobre%202016.pdf)

Indirizzo per la corrispondenza:  
Dott. Francesco Trotta  
Dipartimento di Epidemiologia  
Servizio Sanitario della Regione Lazio  
Via Cristoforo Colombo 112b  
00147 Roma  
E-mail: f.trotta@deplazio.it