

"FARMAINFORMA"

Informazione sui Farmaci e la Farmacovigilanza - Numero Speciale Luglio 2019

SICUREZZA DEI MEDICINALI BIOSIMILARI

"Dall'analisi quantitativa e qualitativa delle reazioni avverse segnalate ed inserite nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza, non si evidenziano specifici problemi di sicurezza nell'uso dei biosimilari" è quanto afferma l'AIFA nel documento pubblicato sul proprio sito istituzionale il 12 luglio 2019, "MEDICINALI BIOSIMILARI. Analisi di sicurezza". Scopo di tale documento è quello di confermare e supportare quanto affermato nel *Secondo Position Paper* del 2018, nel quale i biosimilari vengono considerati come intercambiabili con i rispettivi originatori, con un medesimo rapporto rischio/beneficio ed un migliore rapporto costo/beneficio e costo/efficacia.

Nel documento si analizzano tutti i principali principi attivi biosimilari presenti sul mercato (adalimumab, etanercept, infliximab, rituximab, filgrastrim, epoietina alfa, follitropina, insulina glargine, somatropina, enoxaparina sodica) utilizzando gli strumenti della farmacovigilanza, sui dati di efficacia terapeutica e sicurezza emersi dall'impiego nella pratica clinica. È stata, inoltre, effettuata una revisione della letteratura scientifica in merito allo switch da originatore ai corrispondenti biosimilari, con particolare attenzione ad infliximab ed etanercept, che conferma la sovrapposibilità in merito alla sicurezza e all'efficacia di tali farmaci, quindi sostanzialmente applicabile a tutti.

Si riporta nel seguito un estratto del documento AIFA, al fine di poter fornire gli strumenti per un ulteriore approfondimento sull'efficacia terapeutica e sulla possibilità di switch tra terapie con farmaci biologici e con lo scopo di incentivare il loro utilizzo, per una migliore sostenibilità del sistema e per ampliare ed estendere le opportunità terapeutiche ad un sempre maggior numero di pazienti.

"Ad oggi sono disponibili i risultati di diversi studi, sia di tipo sperimentale che osservazionale, che hanno avuto come principale obiettivo quello di valutare gli esiti clinici dei pazienti soggetti a switch tra farmaci biologici. Sono stati condotti a tal proposito degli approfondimenti circa gli aspetti metodologici legati allo studio degli switch tra diversi biologici. In ogni caso, l'analisi di tali studi e delle revisioni sistematiche disponibili presenti nella letteratura scientifica internazionale mostra risultati rassicuranti circa l'efficacia e la sicurezza di tale pratica. Due recenti review di trial clinici e studi osservazionali hanno messo in risalto che, sulla base delle evidenze pre- e post-marketing, lo switch da biologico originatore a biosimilare non aumenta il rischio di immunogenicità, reazione avverse, né tanto meno di inefficacia terapeutica. Un'altra review degli studi osservazionali ha messo in luce che non vi sono metodologie standard predefinite per valutare l'impatto dello switch nella pratica clinica. Il disegno di studio utilizzato più di frequente per analizzare questo fenomeno è quello di coorte (65,6%) seguito da quello caso controllo (21,9%) e cross over (12,5%).

Segue un focus relativo all'efficacia e alla sicurezza dello switch da infliximab ed etanercept originatore verso i rispettivi biosimilari. In tale contesto, ad oggi, sono stati pubblicati numerosi studi sia sperimentali che osservazionali atti a valutare l'efficacia e la sicurezza dello switch tra i farmaci originatore e relativi biosimilari e viceversa. È stata, quindi, condotta una revisione non sistematica della letteratura relativamente all'efficacia e alla sicurezza dello switch da infliximab ed etanercept originatore verso i rispettivi biosimilari.

In particolare, è stata presa in considerazione tutta la letteratura scientifica con dati sperimentali e osservazionali che si riferiscono allo switch da etanercept/infliximab originatore

al corrispondente biosimilare, poiché tali farmaci anti-TNF alfa sono quelli che, all'interno di tale classe terapeutica, presentano il biosimilare in commercio da un numero di anni sufficiente per trarre solide conclusioni in merito ai fenomeni associati all'intercambiabilità tra originatori e biosimilari di questi principi attivi.

EVIDENZE DAI TRIALS CLINICI

• Infliximab

Lo studio NOR-SWITCH, trial clinico di fase IV, di non-inferiorità, condotto in doppio cieco, ha incluso pazienti affetti da artrite reumatoide, spondiloartrite, artrite psoriasica, colite ulcerosa, morbo di Crohn e psoriasi a placche cronica. Questo studio ha dimostrato la non-inferiorità dello switch dall'infliximab originatore al biosimilare rispetto al trattamento continuativo con l'infliximab originatore, secondo un margine di non-inferiorità prestabilito del 15%; il peggioramento della patologia, infatti, si è verificato nel 26,2% (53/202) dei pazienti in trattamento con infliximab originatore e nel 29,6% (61/206) dei pazienti in trattamento con infliximab biosimilare. La frequenza di eventi avversi è risultata simile in entrambi i gruppi di trattamento (eventi avversi totali: 70% nel gruppo in trattamento continuativo con l'originatore verso 68% nel gruppo sottoposto a switch verso biosimilare; eventi avversi gravi: 10% nel gruppo in trattamento continuativo con l'originatore in confronto al 9% nel gruppo sottoposto a switch verso biosimilare). Tali risultati sono stati confermati nell'estensione dello studio open-label a 52 settimane.

Negli studi open-label di estensione dei trial PLANETAS e PLANETRA, che hanno valutato l'efficacia e la sicurezza dello switch verso l'infliximab biosimilare in pazienti precedentemente trattati con il prodotto di riferimento per la spondilite anchilosante e l'artrite reumatoide, rispettivamente, l'incidenza della produzione di anticorpi anti-anticorpo monoclonale e il tasso di risposta al trattamento erano simili tra il gruppo in terapia continuativa con infliximab originatore e il gruppo di soggetti che ricevevano uno switch verso il biosimilare.

Nello specifico, nello studio PLANETAS sono stati arruolati 250 pazienti affetti da spondilite anchilosante. Di questi, 174 (N= 88 in trattamento continuativo con infliximab originatore; N= 86 con switch verso il biosimilare) hanno preso parte anche allo studio di estensione, e di questi l'80,7% (tra i pazienti in trattamento continuativo con infliximab originatore) e il 76,9% (tra quelli che andavano incontro a switch verso il biosimilare) raggiungevano una risposta secondo i criteri dell'Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS20) entro 102 settimane. Per quanto riguarda la safety, i principali eventi avversi includevano reazioni correlate all'infusione (7,8% nel gruppo di pazienti in trattamento continuativo con infliximab originatore verso 7,1% nel gruppo di pazienti che andavano incontro a switch verso il biosimilare), alterazione dei test per la funzionalità epatica (rispettivamente 4,4% vs 4,8%), infezioni del tratto respiratorio superiore (rispettivamente 3,3% vs 2,4%). I tassi di eventi avversi che hanno determinato l'interruzione del trattamento con infliximab erano simili in entrambi i gruppi. Allo stesso modo i tassi di positività per gli anticorpi anti-anticorpo monoclonale sono risultati simili tra i due gruppi dopo 102 settimane: rispettivamente 23,3% verso 27,4%.

Nello studio PLANETRA sono stati arruolati 606 pazienti affetti da artrite reumatoide. Di questi, 302 (N= 158 in trattamento continuativo con infliximab originatore; N= 144 con switch verso il biosimilare) hanno preso parte anche allo studio di estensione. Il 24,3% dei pazienti in trattamento continuativo con infliximab originatore e il 26,1% dei pazienti che andavano incontro a switch verso il biosimilare raggiungevano un tasso di risposta del 70%, secondo i criteri dell'American College of Rheumatology (ACR70), dopo 102 settimane. L'incidenza di eventi avversi è risultata simile tra il gruppo di pazienti in trattamento continuativo con infliximab originatore

(85/159, 53,5%) e il gruppo di pazienti avevano uno switch verso il biosimilare (77/143, 53,8%). Alla settimana 102, il numero di pazienti che sono risultati positivi per gli anticorpi anti-anticorpo monoclonale era simile ($p\text{-value}=0,48$) nel gruppo in trattamento continuativo con infliximab originatore (64/159, 40,3%) e nel gruppo di pazienti avevano uno switch verso il biosimilare (64/143, 44,8%). Recentemente è stato pubblicato un ulteriore studio randomizzato e controllato che si proponeva di valutare l'efficacia, la sicurezza e l'immunogenicità dell'infliximab biosimilare (SB2) verso l'originatore (INF). In un campione di 584 pazienti con artrite reumatoide di grado moderato/severo, i pazienti sono stati randomizzati 1:1 per ricevere infliximab originatore (293) o biosimilare (291) per 46 settimane. Alla 54 settimana il gruppo di pazienti trattati con biosimilare (SB2/SB2) continuava ad assumere lo stesso medicinale mentre quello trattato con originatore è stato nuovamente randomizzato 1:1 allo switch verso biosimilare (INF/SB2) o a continuare con originatore (INF/INF) fino alla settimana 70. Lo studio è terminato alla 78 settimana di trattamento. L'efficacia misurata è risultata comparabile tra i gruppi di trattamento. Secondo i criteri di risposta proposti dall'American College of Rheumatology (ACR) le risposte tra le settimane 54 e 78 variavano dal 63,5% al 72,3% con INF/SB2, 66,3% - 69,4% con INF/INF e 65,6% - 68,3% con SB2/SB2. Gli eventi avversi associati al trattamento in questo periodo si sono verificati rispettivamente nel 36,2%, 35,6% e 40,3%, mentre le reazioni correlate all'infusione nel 3,2%, 2,0% e 3,5%. Riguardo all'immunogenicità, i dati relativi all'incidenza globale di ADA (antidroga antibodies) e di nuovi ADA dopo lo switch sono risultati sovrapponibili nei diversi gruppi di trattamento. In conclusione, i dati di questo studio mostrano che infliximab biosimilare mantiene efficacia, sicurezza e immunogenicità sovrapponibili al suo originatore fino alla 78a settimana. Tali dati sono confermati anche dopo il passaggio dall'originatore al biosimilare.

• Etanercept

Lo studio EGALITY è un trial clinico randomizzato, in doppio cieco, che ha confrontato l'efficacia, la sicurezza e l'immunogenicità dell'etanercept originatore rispetto al biosimilare in pazienti affetti da psoriasi cronica a placche da moderata a severa. In totale 531 pazienti sono stati randomizzati in rapporto 1:1 a ricevere etanercept originatore o biosimilare due volte a settimana per via sottocutanea. I pazienti con un miglioramento $\geq 50\%$ del Psoriasis Area and Severity Index (PASI 50) alla settimana 12 sono stati nuovamente randomizzati a continuare, fino alla settimana 30, lo stesso trattamento oppure ad essere sottoposti a tre switch terapeutici consecutivi tra etanercept biosimilare e originatore. Successivamente, i pazienti hanno continuato il trattamento con il prodotto assegnato fino alla settimana 52. La differenza nel tasso di risposta PASI 75 (miglioramento del PASI del 75% rispetto al baseline) dopo 12 settimane tra l'etanercept biosimilare e originatore era di -2,3% (differenza non statisticamente significativa). Dal baseline alla settimana 52, i valori medi e le variazioni percentuali rispetto al baseline del PASI sono risultati simili tra i gruppi in trattamento continuativo e i gruppi che andavano incontro a switch. La proporzione di pazienti che presentavano almeno un evento avverso correlato al trattamento fino alla settimana 52 è risultata simile tra il gruppo in trattamento continuativo con etanercept biosimilare (N = 98; 59,8%) e il gruppo in trattamento continuativo con il prodotto di riferimento (N= 98; 57,3%), così come tra il gruppo che andava incontro a switch da etanercept biosimilare verso l'originatore (N= 61; 61%) e il gruppo che andava incontro a switch da etanercept originatore verso il biosimilare (N= 57; 59%). Il trial clinico condotto da Gerdes et al. ha dimostrato inoltre che l'efficacia, la sicurezza e l'immunogenicità dell'etanercept biosimilare sono simili a quelle del prodotto di riferimento e ha valutato gli effetti di switch ripetuti tra originatore e biosimilare. Nello specifico, i pazienti sono stati randomizzati in rapporto 1:1 a ricevere il trattamento con etanercept originatore o biosimilare. I pazienti che raggiungevano una risposta PASI 50 entro 12 settimane sono stati ulteriormente randomizzati a continuare, fino alla trentesima settimana, il trattamento

precedente oppure ad essere sottoposti a tre switch terapeutici consecutivi tra etanercept biosimilare e originatore. I risultati hanno dimostrato che le risposte PASI 50, PASI 75 e PASI 90 erano simili tra i due gruppi di trattamento. L'incidenza di eventi avversi, incluse le reazioni al sito di iniezione, è risultata simile tra il gruppo in trattamento continuativo (36,7%) e il gruppo sottoposto a switch multiplo (34,9%). Relativamente all'immunogenicità nessun paziente, in entrambi i gruppi, è risultato positivo per gli anticorpi anti-anticorpo monoclonale. Il trial clinico di fase III, randomizzato, in doppio cieco, condotto da Emery et al., ha incluso pazienti affetti da artrite reumatoide. In questo studio sono state valutate l'efficacia e la sicurezza in pazienti in trattamento continuativo con etanercept biosimilare e in pazienti sottoposti a switch da etanercept originatore verso il biosimilare. I tassi di risposta secondo i criteri dell'American College of Rheumatology sono risultati simili tra i due gruppi di trattamento: le risposte ACR20/50/70 alla settimana 52 sono state del 79,2%/52,0%/38,4% per il gruppo in trattamento continuativo con etanercept biosimilare e del 82,4%/53,8%/32,8% per il gruppo di pazienti sottoposti a switch all'originatore al biosimilare; alla settimana 100, le risposte ACR20/50/70 sono state del 77,9%/59,8%/42,6% e del 79,1%/60,9%/41,7%, rispettivamente nei due gruppi. Relativamente alla sicurezza, l'incidenza di eventi avversi era del 47,6% per i pazienti in trattamento continuativo con il biosimilare e del 48,7% per i pazienti sottoposti a switch da etanercept originatore al biosimilare. Un ulteriore trial clinico ha provato a verificare nella reale pratica clinica, gli effetti in termini di efficacia e sicurezza della prosecuzione del trattamento in pazienti che accettano volontariamente lo switch da originatore a biosimilare. La maggior parte dei pazienti arruolati era in trattamento con Enbrel (ETN) da più di un anno. Nel 2016, a 642 pazienti è stato chiesto di trasferire il loro trattamento dall'originatore ETN all'SB4 biosimilare mediante una strategia di comunicazione strutturata. Tutti i pazienti che hanno accettato lo switch sono stati arruolati nello studio (635). Lo studio prevedeva come confronto una coorte storica di pazienti (600) trattati con ETN nello stesso ospedale nel 2014. La persistenza alla terapia è stata confrontata attraverso un'analisi di regressione corretta per età, sesso, diagnosi e durata di trattamento con ETN, intervallo di dosi e DMARD e di livelli di proteina reattiva. Dei 642 pazienti trattati con ETN, 635 (99%) hanno concordato di passare dall'ET originatore a SB4 biosimilare, di cui 625 pazienti (433 con artrite reumatoide, 128 con artrite psoriasica e 64 con spondilite anchilosante) sono stati inclusi nella coorte di transizione e 600 pazienti trattati con ETN del 2014 sono stati inclusi nella coorte storica. Il tasso di persistenza del trattamento grezzo per SB4 biosimilare su 6 mesi era del 90% ([IC 95%] 88-93%), rispetto al tasso di persistenza del trattamento a 6 mesi del 92% (IC 95% 90-94%) per l'originatore ETN. I pazienti nella coorte di transizione, rispetto alla coorte storica, avevano un rischio relativo statisticamente significativo più elevato di interruzione del trattamento (rapporto di rischio aggiustato 1,57, IC 95% 1,05-2,36) e hanno mostrato diminuzioni più piccole nel livello di CRP (differenza aggiustata 1,8, 95% CI 0,3-3,2) e DAS28-CRP (differenza aggiustata 0,15, IC 95% 0,05-0,25) nell'arco di 6 mesi. La transizione non obbligatoria dall'originatore ETN all'SB4 biosimilare, utilizzando una strategia di comunicazione specificatamente progettata, ha portato a un tasso di persistenza del trattamento di 6 mesi leggermente più basso e minori diminuzioni dell'attività della malattia nella coorte di transizione rispetto alla coorte storica. Tuttavia queste differenze non sono state considerate clinicamente rilevanti.

EVIDENZE DA STUDI OSSERVAZIONALI

• Infliximab

Il recente studio osservazionale condotto tramite l'utilizzo dei dati del registro danese DANBIO ha valutato l'impatto dello switch da infliximab originatore al biosimilare su un totale di 802 pazienti affetti da artrite reumatoide (N= 403 pazienti), artrite psoriasica (N= 120

pazienti) e spondiloartrite assiale (N= 279 pazienti) e ha confrontato i livelli di attività della patologia prima e dopo lo switch. I disease activity scores (DAS) nei 3 mesi di trattamento precedenti allo switch sono risultati simili a quelli nei 3 mesi successivi allo switch (DAS28 artrite reumatoide: 2,2 vs. 2,2; DAS28 artrite psoriasica: 2,5 vs. 2,3; BASDAI spondiloartrite assiale: 23 vs. 24, rispettivamente). L'efficacia e la sicurezza dello switch da infliximab originatore a relativo biosimilare sono state valutate in 39 pazienti affetti da patologie reumatiche (spondilite anchilosante, artrite psoriasica, artrite idiopatica giovanile e artrite reattiva cronica) tramite uno studio osservazionale condotto da Nikiphorou et al. in Finlandia [14]. Ad un tempo mediano di 11 mesi (IQR: 7,5-13) dalla prima somministrazione dell'infliximab biosimilare, l'entità dei sintomi e il grado di attività della malattia sono risultati simili a quelli registrati durante il trattamento con il prodotto di riferimento [AUC medio originatore vs. biosimilare (p-value): dolore (0,36); affaticamento (0,08); velocità di eritrosedimentazione (0,28); proteina C reattiva (0,90)]. Per quanto riguarda la sicurezza, 11 pazienti (28,2%) hanno interrotto il trattamento con infliximab biosimilare a causa di: presenza di anticorpi anti-anticorpo rilevati prima della somministrazione del biosimilare (N= 3 pazienti); tubercolosi latente (N= 1 paziente); neurofibromatosi (N= 1 paziente); motivi soggettivi senza progressione della patologia (N= 6 pazienti). In un altro studio osservazionale retrospettivo, Jung et al. hanno valutato l'efficacia e la sicurezza dello switch da infliximab originatore a biosimilare in 110 pazienti affetti da malattie infiammatorie croniche intestinali (59 affetti da morbo di Crohn e 51 da colite ulcerosa) in Corea. Dei 59 pazienti affetti da morbo di Crohn, 27 hanno avuto uno switch verso il biosimilare, 25 (92,6%) dei quali hanno mantenuto una risposta biologica simile a quella ottenuta con il prodotto di riferimento e 2 (7,4%) hanno interrotto il trattamento a causa di inefficacia terapeutica. Dei 51 pazienti affetti da colite ulcerosa, 9 pazienti hanno avuto uno switch verso il biosimilare, e di questi 6 (66,7%) hanno mantenuto una risposta biologica simile a quella ottenuta con il prodotto di riferimento mentre 3 hanno interrotto il trattamento a causa di inefficacia terapeutica (N= 1), evento avverso (rash cutaneo e artralgia) (N= 1) o per volontà del paziente di essere trattato nuovamente con il prodotto di riferimento (N= 1). Similmente, lo studio clinico prospettico open-label condotto da Buer et al. ha valutato la sicurezza e l'immunogenicità associate allo switch dal prodotto di riferimento (Remicade) all'infliximab biosimilare (Remsima) in pazienti affetti da malattie infiammatorie croniche intestinali. I risultati hanno rilevato che lo switch non ha determinato una variazione significativa del grado di attività della patologia, né un incremento dell'immunogenicità. Nello specifico, rispetto al baseline, non sono state osservate variazioni significative dei disease activity scores dopo lo switch da Remicade a Remsima (morbo di Crohn: 87% vs. 81%; colite ulcerosa: 88% vs. 95%).

• Etanercept

I dati del registro danese DANBIO sono stati utilizzati per valutare l'efficacia e la sicurezza dello switch da etanercept originatore al biosimilare in pazienti affetti da artrite reumatoide, artrite psoriasica e spondiloartrite assiale. In totale, sono stati arruolati 2.061 pazienti, dei quali 1.621 (79%) sono andati incontro a switch verso il biosimilare, mentre i restanti 440 (21%) erano non-switcher. Tra gli switcher, i disease activity scores erano simili, senza differenze cliniche rilevanti nei 3 mesi pre-switch/post-switch (DAS28 artrite reumatoide: 1,9 vs. 2,1; DAS28 artrite psoriasica: 1,8 vs. 2,1; BASDAI spondiloartrite assiale: 33 vs. 31). In generale, 299 (18,4% dei 1.621 switchers) e 145 (32,9% dei 440 non-switcher) pazienti interrompevano il trattamento durante il follow-up, principalmente per inefficacia terapeutica [N= 137 (8,4% switcher vs N=48 (10,9%) nonswitcher] o per eventi avversi [N= 77 (4,7%) switcher vs N=14 (3,2%) non-switcher].

EVIDENZE DA REVISIONI SISTEMATICHE DELLA LETTERATURA

La crescente disponibilità di studi sul passaggio dai farmaci biologici di riferimento ai biosimilari, ha permesso di condurre revisioni sistematiche della letteratura e valutare l'efficacia e sicurezza nella pratica clinica dello switch sulla base di un pool di dati. In particolare, Cohen e colleghi hanno condotto una ricerca sui database Medline e Embase fino al 30 giugno 2017 associata ad una ricerca manuale su tutte le referenze disponibili. Sono state considerate in questo modo tutti gli studi contenenti informazioni sull'efficacia o sulla sicurezza relative a un passaggio dal biologico di riferimento a un biosimilare. Attraverso questa metodologia sono stati identificati i dati provenienti da 90 studi primari che avevano arruolato 14.225 individui unici. La grande maggioranza delle pubblicazioni non riportava differenze in immunogenicità, sicurezza o efficacia. La natura e intensità dei segnali di sicurezza riportati dopo il passaggio dal farmaco di riferimento ai biosimilari erano le stesse di quelle già note a seguito dell'uso continuato con il farmaco di riferimento da solo. Tre studi di grandi dimensioni dove erano registrati switch multipli tra originatore e biosimilare non hanno mostrato differenze in termini di efficacia e sicurezza tra i gruppi analizzati. Secondo gli autori della revisione, nel complesso, l'analisi sistematica della letteratura non suggerisce particolari preoccupazioni circa la sicurezza e la probabilità di un maggior tasso di abbandono della terapia in seguito allo switch tra terapia biologica e i relativi biosimilari. Un'altra revisione sistematica ha identificato 63 pubblicazioni che si riferiscono a 57 studi di switch. In 50 di questi studi lo switch veniva indicato come "non medico" (23 clinici, 27 osservazionali) mentre in 7 studi non veniva indicata la ragione dello switch (dati osservazionali). In 8/57 degli studi considerati il follow-up si è protratto per oltre 1 anno. Dei 57 studi selezionati, 33 includevano analisi statistiche riguardanti lo stato della malattia o esiti del paziente; sebbene alcuni studi abbiano osservato alcune variabilità, la maggior parte delle analisi non ha rilevato differenze statisticamente significative tra i gruppi per i principali parametri di efficacia (misurata su $P < 0.05$ o intervalli di accettazione predefiniti). Inoltre, la maggior parte degli studi hanno riportato profili di sicurezza simili tra i gruppi. Infine, un'ulteriore revisione sistematica ha analizzato le evidenze che valutano la sicurezza e l'efficacia del passaggio tra infliximab di riferimento e biosimilari in pazienti con disturbi infiammatori, tra cui il morbo di Crohn, la colite ulcerosa, l'artrite reumatoide, la spondilite anchilosante, l'artrite psoriasica e la psoriasi a placche. Sono stati identificati tutti gli studi pubblicati che presentano dati sullo switch tra infliximab di riferimento e infliximab biosimilare usando i database MEDLINE EMBASE e ricercando manualmente gli abstract dai congressi ritenuti più rilevanti. Sono stati trovati in questo modo 113 articoli e 149 abstract. Di questi, 70 sono stati considerati rilevanti e inclusi nell'analisi finale. La maggior parte delle pubblicazioni consiste in studi clinici non controllati e osservazionali. A questi si aggiungono i dati di sei studi randomizzati e controllati. Anche in questo caso, gli autori non hanno rivelato tra i gruppi trattati con originatore o biosimilare dati di efficacia con differenze ritenute clinicamente rilevante o segnali di sicurezza associati allo switch. Recentemente sono state pubblicate una serie di raccomandazioni per l'uso dei biosimilari nel trattamento delle patologie reumatiche sviluppate con una metodologia di consenso basata sull'analisi sistematica della letteratura. Anche in questo caso a seguito di una strategia di ricerca predefinita sono state analizzate 490 referenze da cui sono stati estratti 29 documenti utili per la stesura delle raccomandazioni. Il risultato finale è riassunto in 5 principi generali e 8 raccomandazioni specifiche rispetto alla sicurezza e affidabilità della pratica dello switch nel trattamento delle patologie reumatiche.

CONCLUSIONI

Da quanto emerge dall'analisi quantitativa e qualitativa delle reazioni avverse segnalate e inserite nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza, non si evidenziano specifici problemi di sicurezza nell'uso dei biosimilari. Per quanto riguarda in particolare etanercept, infliximab e rituximab, sono state effettuate anche altre due analisi: una finalizzata a verificare l'esistenza di provvedimenti regionali che possano aver avuto un impatto sull'andamento delle segnalazioni e l'altra di approfondimento delle segnalazioni dei biosimilari dei suddetti principi attivi nelle regioni con più di 10 segnalazioni inserite nel 2018. Oltre a quanto emerso dai dati relativi alle segnalazioni delle reazioni avverse, dalla valutazione dei Rapporti Periodici di Sicurezza non risultano nuove problematiche, comprese quelle legate alla mancanza di efficacia e allo switch tra originatore e biosimilare e viceversa. Quanto descritto è perfettamente in linea con il profilo di sicurezza noto per tale tipologia di medicinali; profilo che è valutato e condiviso a livello europeo tra tutti gli Stati Membri. Infatti, in base alle normative europee vigenti in materia, ogni azienda titolare di AIC deve presentare insieme alla domanda di autorizzazione all'immissione in commercio un piano di gestione del rischio (Risk Management Plan; EU-RMP) che descriva il profilo di sicurezza del medicinale, tenendo conto anche del profilo di sicurezza noto del corrispondente medicinale di riferimento. L'EU-RMP deve anche descrivere le misure che i titolari intendono introdurre per individuare, caratterizzare e ridurre al minimo i principali rischi di un medicinale. Per tutti i medicinali autorizzati nell'UE, oltre alle condizioni d'uso specificate nelle informazioni sul prodotto, per gestire un rischio specifico possono essere necessarie misure aggiuntive per minimizzare tale rischio (per esempio, opuscoli informativi, schede di allerta per il paziente o l'inclusione di pazienti in appositi registri). Nel caso di misure aggiuntive per il medicinale di riferimento, queste devono essere prese in considerazione anche per il medicinale biosimilare. Inoltre, è prevista l'inclusione di un testo standard nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) e nel Foglio Illustrativo (FI) che inviti sanitari e pazienti a segnalare ogni sospetta reazione avversa (ADR). Nella compilazione di una scheda per la segnalazione di sospetta reazione avversa, soprattutto per farmaci biologici e biosimilari, è importante una precisa identificazione del medicinale attraverso l'indicazione della corretta denominazione del prodotto e del numero di lotto. Secondo l'articolo 22 del Decreto del Ministero della Salute del 30 aprile 2015, i medici e gli altri operatori sanitari sono tenuti a segnalare non oltre le 36 ore le sospette reazioni avverse di medicinali di origine biologica. I medicinali biologici, così come altre tipologie di medicinali approvati dopo il 1° gennaio 2011, sono anche soggetti al cosiddetto "monitoraggio addizionale" e sono inclusi in un apposito elenco pubblico. Esso comprende i medicinali autorizzati nell'UE che sono sottoposti a controlli particolarmente rigorosi da parte delle autorità regolatorie, per esempio perché il principio attivo è stato commercializzato per la prima volta o perché i dati sul suo impiego a lungo termine sono ancora esigui. Il triangolo nero è usato per contraddistinguere i medicinali sottoposti a monitoraggio addizionale e ha lo scopo di incoraggiare operatori sanitari e pazienti a riferire eventuali sospette reazioni avverse ai nuovi medicinali. Questo simbolo è riportato nell'RCP e nel FI insieme alla seguente dicitura "Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale". Infine, si deve tenere presente 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 scientifiche disponibili; i dati sulla sicurezza possono essere estrapolati soltanto dopo che è stato stabilito un profilo di sicurezza comparabile tra il medicinale di riferimento e il medicinale biosimilare in una determinata indicazione terapeutica.

Complessivamente, dall'analisi di sicurezza condotta per questa classe di medicinali, non risultano differenze significative tra originatori e biosimilari dovute, nello specifico, a mancanza di efficacia o allo switch tra un medicinale ed un altro. Il monitoraggio della sicurezza dei medicinali biosimilari segue le stesse norme che si applicano a tutti i medicinali biologici, che devono essere utilizzati in conformità alle raccomandazioni contenute nell'RCP e nel FI. Anche

l'analisi della letteratura internazionale disponibile conferma l'assenza di differenze in termini di efficacia e sicurezza nell'uso di biosimilari e dei rispettivi originatori. Come per tutti gli altri medicinali, le autorità preposte valutano continuamente il rapporto beneficio/rischio e intraprendono le necessarie azioni regolatorie, garantendo in tal modo un monitoraggio del profilo di sicurezza nel tempo a tutela della salute pubblica. Richiamando il Secondo Position Paper di AIFA (aprile 2018), si ricorda che la scelta terapeutica rimane una decisione clinica affidata sempre 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 alla corretta informazione del paziente sull'uso dei biosimilari.

FOCUS SU RITUXIMAB E TRASTUZUMAB

Nel luglio 2019, la Regione Lazio ha recepito i documenti elaborati dalla Commissione Regionale del Farmaco (CoReFa) per l'uso appropriato di rituximab e di trastuzumab, con lo scopo di definire obiettivi e raccomandazioni per le corrette modalità di prescrizione degli stessi.

RELAZIONE TECNICA PER L'USO APPROPRIATO DI RITUXIMAB **DCA REGIONE LAZIO n. G08859/2019**

Al momento sono disponibili le seguenti formulazioni di rituximab:

- ✓Rituximab biosimilari (endovena);
- ✓Rituximab originator (endovena e sottocute).

L'originator EV, i biosimilari EV e l'originator SC hanno indicazioni sovrapponibili nel linfoma follicolare (con eccezione del SC nelle recidive in stadio III-IV), nel linfoma diffuso a grandi cellule, nella leucemia linfatica cronica (ad eccezione del SC che non presenta indicazione approvata), come riassunto nella seguente tabella:

INDICAZIONI TERAPEUTICHE AUTORIZZATE	BIOSIMILARE EV	ORIGINATOR EV	ORIGINATOR SC
Pazienti affetti da linfoma follicolare al III-IV stadio precedentemente non trattati, in associazione con chemioterapia	Sì	Sì	Sì
In monoterapia in pazienti con linfoma follicolare al III-IV stadio chemio resistenti o alla seconda o successiva ricaduta dopo chemioterapia	Sì	Sì	No
Pazienti affetti da linfoma non-Hodking CD20+, diffuso a grandi cellule B, in associazione con chemioterapia CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, prednisolone)	Sì	Sì	Sì
In associazione con chemioterapia nei pazienti con leucemia linfatica cronica precedentemente non trattata e recidiva/refrattaria	Sì	Sì	No

Numerosi studi condotti su pazienti con linfoma follicolare hanno dimostrato l'equivalenza di efficacia e sicurezza dei biosimilari di Rituximab rispetto al prodotto di riferimento nelle formulazioni EV. Anche per la formulazione sottocutanea, il profilo di sicurezza è risultato sovrapponibile, ad eccezione delle reazioni cutanee locali, che sono risultate molto comuni nei pazienti trattati con lo stesso. Pertanto, la scelta di prescrivere il biosimilare EV o l'originator EV o SC, a parità di indicazione autorizzata, dovrà essere effettuata a seguito di attente considerazioni economiche, prediligendo il biosimilare aggiudicato in gara.

L'impiego di rituximab nella formulazione sottocute sarà limitato esclusivamente nella terapia LNH follicolare in monoterapia ed a seguito di richiesta nominativa e motivata da particolari condizioni cliniche. In tutti gli altri casi in cui è indicato l'impiego del rituximab, sarà utilizzata la formulazione EV del Biosimilare, come riassunto nel seguito:

INDICAZIONE	MEDICINALE
LNH follicolare	Rituximab biosimilare EV
LNH follicolare in monoterapia	Rituximab biosimilare EV o Rituximab SC* *in gruppi di pazienti selezionati secondo preferenze del paziente e con richiesta motivata
LNH CD20+ associato a CHOP o altra chemio	Rituximab biosimilare EV
LLC associato a chemio	Rituximab biosimilare EV

Fonte: Relazione tecnica per l'uso appropriato di Rituximab; CoReFa, Regione Lazio

È, pertanto, raccomandabile non avviare nuovi trattamenti sottocute. Qualora ciò fosse ritenuto assolutamente necessario dal clinico, si dovrà, anche in questo caso, effettuare una richiesta personalizzata e motivata. Sarebbe, altresì, auspicabile una rivalutazione dei pazienti in trattamento con SC, mediante una attenta verifica del rapporto costo/efficacia.

RELAZIONE TECNICA PER L'USO APPROPRIATO DI TRASTUZUMAB DCA REGIONE LAZIO n. G08857/2019

La maggior parte dei farmaci biologici, a partire dall'inizio della commercializzazione, ha subito diversi cambiamenti nel processo di produzione, rendendoli di fatto simili, ma non identici, alla versione inizialmente autorizzata. Poiché tali modifiche non sono ritenute rilevanti da un punto di vista sia della qualità che clinico, l'EMA consente di continuare la commercializzazione senza soluzione di continuità. Nel caso specifico di Trastuzumab originator EV, dal 2000 al 2018 l'EMA ha autorizzato 26 modifiche nel processo di produzione, di cui 2 di rischio elevato, che hanno di fatto sostanzialmente sottoposto i pazienti a "switch inconsapevoli" dal prodotto originator iniziale alle varie versioni successive dello stesso.

Al momento sono disponibili le seguenti formulazioni di trastuzumab:

- ✓ Trastuzumab biosimilari (endovena);
- ✓ Trastuzumab originator (endovena e sottocute).

L'originator EV, i biosimilari EV e l'originator SC hanno indicazioni sovrapponibili nel carcinoma mammario metastatico HER2+ e nel carcinoma mammario in fase iniziale, mentre nel carcinoma gastrico metastatico HER2+ la formulazione SC non possiede indicazione terapeutica autorizzata.

Pertanto, la prima raccomandazione espressa dalla CoReFa è quella di utilizzare preferibilmente trastuzumab biosimilare EV aggiudicato in gara nella terapia del cancro dello stomaco. Scelta analoga deve essere effettuata nel trattamento del carcinoma mammario in terapia adiuvante o nella malattia metastatica, quando è necessario utilizzare comunque la via endovenosa. L'impiego di Trastuzumab nella formulazione sottocute sarà limitato esclusivamente nella terapia adiuvante del Carcinoma mammario HER2+ in monoterapia, dopo la fine della chemioterapia, ed a seguito di richiesta nominativa e motivata da particolari condizioni cliniche, così come riassunto nella seguente tabella:

Indicazioni terapeutiche	Terapia adiuvante	Terapia nella fase metastatica
Ca gastrico HER2+		Trastuzumab biosimilare EV
Ca mammario HER2+	Impiego combinato di trastuzumab e chemioterapia endovenosa: Trastuzumab biosimilare EV	Combinazione di prima linea chemioterapia + trastuzumab + pertuzumab: Trastuzumab biosimilare EV
	Impiego in monoterapia di trastuzumab e chemioterapia endovenosa: Trastuzumab biosimilare EV o Trastuzumab SC in gruppi di pazienti selezionati secondo preferenze del paziente e con richiesta motivata	Combinazione di trastuzumab e/o chemioterapia e/o altri farmaci (ormonoterapia) in linee successive alla prima: Trastuzumab biosimilare EV

Fonte: Relazione tecnica per l'uso appropriato di Trastuzumab; CoReFa, Regione Lazio

FATTORI DI CRESCITA GRANULOCITARIA (G-CSF)

Con Determina AIFA n. 89/2019 è stata autorizzata l'erogazione a carico del SSN della specialità medicinale Pelgraz®, biosimilare del filgrastim pegilato, per l'indicazione "riduzione della durata della neutropenia e dell'incidenza di neutropenia febbrile in pazienti adulti trattati con chemioterapia citotossica per neoplasie (con l'eccezione della leucemia mieloide cronica e delle sindromi mielodisplastiche)". A seguito dell'adesione alla gara Piemonte, con la quale è stato aggiudicato il filgrastim pegilato biosimilare Pelgraz®, a far data dal 1 settembre 2019 nella Regione Lazio non sarà più rendicontabile in file F la specialità medicinale branded del filgrastim pegilato. Si ricorda che, secondo quanto stabilito con DCA 285/2018, per la categoria terapeutica dei G-CSF la prescrizione del Farmaco Short Acting deve essere pari al 90%, di cui l'80% rappresentato dal Filgrastim (aggiudicati in gara i biosimilari Accofil e Nivestim) e il 10% dal Lenograstim. Il restante 10% può essere destinato ai farmaci Long Acting, ovvero alle forme pegilate. Pertanto, laddove ritenuto assolutamente necessario dal clinico l'uso del filgrastim pegilato, dovrà essere prescritto il biosimilare sia in regime ospedaliero sia a seguito di dimissioni o di prestazioni ambulatoriali.

Bibliografia

1. Agenzia Italiana del Farmaco - *Medicinali biosimilari. Analisi di sicurezza* - 12 luglio 2019
2. Agenzia Italiana del Farmaco - *Secondo Position Paper AIFA sui Farmaci Biosimilari* - 27 marzo 2018
3. Commissione Regionale del Farmaco (CoReFa) Regione Lazio - *Relazione tecnica per l'uso appropriato di Rituximab* - Giugno 2019
4. Commissione Regionale del Farmaco (CoReFa) Regione Lazio - *Relazione tecnica per l'uso appropriato di Trastuzumab* - Giugno 2019
5. Regione Lazio - Decreto Commissario ad Acta n. 285/2018 - *Indicatori di appropriatezza farmaceutica regionali*

Gentile Dottore,

si coglie l'occasione per ricordare l'importanza e l'obbligo della segnalazione delle sospette reazioni avverse ai farmaci, quale strumento indispensabile per confermare un rapporto rischio/beneficio favorevole nelle reali condizioni di impiego e delle informazioni fornite, al fine di tutelare al salute pubblica

RIFERIMENTI UTILI PER L'INVIO DI SEGNALAZIONI DI SOSPETTE REAZIONI AVVERSE

Sul Portale Intranet aziendale <http://192.168.0.25> e sul sito Internet <http://www.asl.fr.it/>

alla sezione farmacovigilanza è disponibile la

SCHEDA UNICA DI SEGNALAZIONE DI SOSPETTA REAZIONE AVVERSA

per Operatori Sanitari.

Una volta compilata, la scheda potrà essere inviata a mezzo posta elettronica ai seguenti indirizzi mail:

farmacovigilanza@aslfrosinone.it

uocfarmacia@aslfrosinone.it

UOC Farmacia Azienda ASL Frosinone via A. Fabi 03100 Frosinone

Tel. 0775/8822303

Si ricorda, inoltre, che è possibile effettuare la segnalazione direttamente on line sul sito www.vigifarmaco.it, sia per gli operatori sanitari che per i cittadini.

SITI CONSIGLIATI: <http://www.asl.fr.it/farmacovigilanza> - <http://192.168.0.25/farmacovigilanza>

Il presente documento è consultabile sul portale Intranet aziendale alla sezione Farmainforma e sul sito www.asl.fr.it/farmacovigilanza/farmainformanews

U.O.C. FARMACIA

DIRETTORE: *Dr. Fulvio Ferrante*

GRUPPO di LAVORO: *Dr.ssa A. Iadecola, Dr.ssa P.F. Venditti, Dr.ssa S. Crescenzi, Dr.ssa C. Bianchi, Dr.ssa D. Di Palma, Dr.ssa C. Borino, Dr. A. Cosacco*