

Position paper dei Reumatologi italiani riguardo l'utilizzo dei farmaci biosimilari.

Componenti comitato scientifico

Fabiola Atzeni, UO Reumatologia, Ospedale Sacco, Milano

Antonella Celano, Associazione Persone con malattie reumatiche Onlus

Gianfranco Ferraccioli, UO Reumatologia, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

Elisa Gremese, UO Reumatologia, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

Florenzo Iannone, Sezione di Reumatologia, Università di Bari

Giovanni Lapadula, Sezione di Reumatologia, Università di Bari

Pierluigi Meroni, UO Reumatologia, Università degli Studi di Milano

Paola Minghetti, Dipartimento di Scienze Farmaceutiche, Università degli Studi di Milano

Cristian Ricci, Institut für Epidemiologie und Präventivmedizin, Università di Regensburg

Piercarlo Sarzi-Puttini, UO Reumatologia, Ospedale Sacco, Milano

Marco Sebastiani; UO Reumatologia, Università di Modena e Reggio Emilia

Introduzione

I farmaci biologici sono medicinali il cui principio attivo è rappresentato da una sostanza prodotta da un sistema biologico oppure derivata da esso mediante procedimenti di biotecnologia (in tal caso si parla di farmaci biotecnologici). Appartengono a questa categoria prodotti quali ormoni, enzimi, emoderivati, sieri, vaccini, immunoglobuline ed anticorpi monoclonali (1).

Il trattamento di numerose malattie reumatiche, neurologiche e neoplastiche è stato rivoluzionato dai farmaci biologici, anche se il loro sviluppo e' gravato da enormi costi in tutti gli stadi di sviluppo, dalle prime fasi di ricerca fino all'immissione sul mercato, determinando un problema rilevante in termini di sostenibilità economica dei Servizi Sanitari Nazionali (1).

L'avvento dei farmaci biosimilari, consentito dal raggiungimento della scadenza brevettuale dei farmaci biotecnologici di prima generazione, dovrebbe consentire una riduzione dei costi, permettendo un maggiore accesso alle cure per molti pazienti ed una migliore sostenibilità economica del sistema.

In considerazione dell'importanza dell'avvento dei biosimilari, anche per i limiti nelle conoscenze che ancora li caratterizza, si è ritenuto indispensabile produrre un documento condiviso che definisca la posizione dei reumatologi italiani su questo argomento.

Metodologia

Un panel multidisciplinare di esperti reumatologi, farmacologi, biostatistici e rappresentanti dei malati è stato incaricato dal Gruppo Italiano per lo Studio delle Early Arthritis (GISEA), con il patrocinio dalla Società Italiana di Reumatologia (SIR), di eseguire una revisione sistematica della

letteratura esistente al fine di elencare una serie di statements (asserzioni) per l'utilizzo dei biosimilari nella pratica clinica. I medesimi statements costituiranno la base per l'organizzazione di corsi formativi per gli specialisti reumatologi coinvolti nella prescrizione e nel monitoraggio di terapie con farmaci biologici e biosimilari.

Alla luce dei dati della letteratura, delle linee guida emanate da EMA e FDA e del parere degli esperti venivano individuati 6 punti meritevoli di analisi, che venivano collegialmente discussi durante una consensus conference tenutasi a Roma l'11 aprile 2014, alla presenza di 40 esperti individuati fra Professori Ordinari di Reumatologia, Direttori di Unità Operative di Reumatologia, Specialisti con comprovata esperienza nella prescrizione e nel monitoraggio dei farmaci biologici e dei rappresentanti dell'Associazione Pazienti con Malattie Reumatiche .

La discussione dei 6 punti individuati conduceva alla stesura di altrettanti statements, che venivano poi discussi ed approvati collegialmente. L'approvazione di ogni singola asserzione presupponeva il consenso di almeno l'80% degli esperti.

Definizioni del biosimilare ed analisi di dati e risultati.

European Medicines Agency (EMA) e Food and Drug Administration (FDA) condividono molti aspetti generali, ma la definizione di "biosimilare" è leggermente diversa tra le due agenzie.

La FDA definisce biosimilare un prodotto biologico estremamente simile ad un prodotto di riferimento già registrato negli Stati Uniti, che presenta solo minime differenze rispetto all'originale in componenti ritenute clinicamente inattive, senza differenze in termini di sicurezza, purezza ed efficacia (2).

Per l'EMA un biosimilare è un prodotto medicinale biologico che contiene una versione della sostanza attiva di un prodotto originale già autorizzato (prodotto medicinale di riferimento). Un biosimilare per essere definito tale deve dimostrare, tramite un esercizio di comparabilità, di essere simile al prodotto di riferimento in termini di caratteristiche qualitative, attività biologica, sicurezza ed efficacia (3).

In entrambi i casi sono richiesti criteri per l'immissione in commercio estremamente rigorosi, al fine di garantire standard produttivi e di sicurezza adeguati.

L'esercizio di comparabilità (*comparability exercise*)

L'esercizio di comparabilità rappresenta lo strumento di riferimento per valutare la similarità fra il biosimilare e il farmaco innovatore, ma viene costantemente applicato anche al farmaco di riferimento qualora questo subisca modifiche del ciclo produttivo.

L'esercizio di comparabilità ha lo scopo di dimostrare che gli attributi qualitativi del farmaco pre- e post-modifica sono altamente simili e che pertanto, in base alle attuali conoscenze, non sono presenti variazioni tali da lasciar ipotizzare differenze nella sicurezza e nell'efficacia del farmaco. Nella maggior parte dei casi i dati clinici non sono ritenuti necessari per dimostrare la comparabilità dei prodotti pre- e post-modifica. La stessa procedura viene applicata al farmaco biosimilare, che deve essere sottoposto ad un esercizio di comparabilità rispetto al farmaco di riferimento prima della sua approvazione (3).

Tutti i farmaci biologici attualmente in commercio hanno subito nel corso degli anni delle variazioni nei processi produttivi. Essendo ormai noto che anche piccole modifiche possono determinare significative variazioni nelle caratteristiche di un farmaco, a seguito di ogni modifica deve essere praticato un esercizio di comparabilità in grado di evidenziare le eventuali differenze, delle quali sarà valutato l'impatto clinico tramite i sistemi di sorveglianza post-marketing.

I biosimilari approvati

Per quanto riguarda il biosimilare di infliximab (CT-P13), il primo ad essere immesso in commercio in Europa nel corso del 2014, sono stati condotti 2 studi clinici randomizzati controllati, uno sull'artrite reumatoide (AR) (studio PLANETRA) e uno sulla spondilite anchilosante (studio PLANETAS), che avevano come obiettivo la valutazione dell'efficacia, della sicurezza e della farmacocinetica rispetto ad infliximab.

Nello studio PLANETAS, della durata di 30 settimane, non venivano osservate differenze statisticamente significative fra infliximab e CT-P13 in termini di efficacia (valutata tramite ASDAS-CRP, BASDAI, BASFI, BASMI ed espansione toracica) e sicurezza (con una frequenza di eventi avversi del 64,8% e 63,9% rispettivamente per CT-P13 e infliximab e una stessa percentuale di eventi avversi severi). I dati dello studio PLANETAS erano inoltre confrontati con quelli dello studio registrativo di infliximab ASSERT, mostrando una sostanziale uguaglianza in termini di efficacia clinica ed eventi avversi.

Lo studio PLANETRA aveva come obiettivo primario di valutare l'efficacia di infliximab e CT-P13 in associazione a metotrexato (MTX) in 606 pazienti, randomizzati 1:1, non responsivi al MTX. Come end-point primario veniva utilizzato il raggiungimento dell'ACR20 a 30 settimane e secondariamente il CDAI e lo SDAI. Un ACR20 era raggiunto nel 60,9% e nel 58,6% dei pazienti in terapia con CT-P13 e infliximab secondo una valutazione "intention to treat" e anche le variazioni in termini di CDAI e SDAI erano sovrapponibili. Gli eventi avversi erano simili nei 2 gruppi ed erano registrati nel 60,1% e nel 60,8% dei pazienti trattati con CT-P13 e infliximab.

Anche i risultati dello studio PLANETRA venivano confrontati con quelli degli studi regolatori di

infliximab nell'AR, mostrando una migliore performance per quanto riguarda l'ACR20 rispetto allo studio ATTRACT e risultati analoghi rispetto allo studio START. I risultati in termini di sicurezza erano sovrapponibili per quanto riguarda lo studio PLANETRA e gli studi registrativi ATTRACT ed ASPIRE (4-8).

Tuttavia, i dati attualmente disponibili riguardano casistiche numericamente limitate e non consentono di ottenere informazioni sufficienti riguardo l'efficacia, la sicurezza a lungo termine e gli eventi avversi rari nel medio-lungo termine.

L'estrapolazione delle indicazioni

Nel caso dei farmaci biosimilari sia l'EMA che la FDA prevedono la cosiddetta estrapolazione delle indicazioni, cioè l'attribuzione automatica al biosimilare delle indicazioni cliniche del farmaco di riferimento. Questo è un punto estremamente critico, in quanto i dati sperimentali a supporto sono estremamente scarsi, considerato anche che il meccanismo d'azione degli anticorpi monoclonali è complesso e solo parzialmente conosciuto. Nelle diverse indicazioni approvate Infliximab può indurre meccanismi farmacologici diversi (ad esempio nel morbo di Crohn e nell'artrite reumatoide), pertanto l'estrapolazione della sicurezza e dell'efficacia dei suoi biosimilari in indicazioni cliniche diverse da quelle valutate nei trial clinici è particolarmente complessa (9).

Inoltre, il margine per la valutazione di non inferiorità fra 2 farmaci dovrebbe essere calcolato in base alla differenza di efficacia fra il prodotto di riferimento e il placebo. Quanto minore è questa differenza, tanto più l'intervallo per soddisfare la non inferiorità dovrebbe essere ristretto. In questo senso, l'AR è sicuramente il modello meno sensibile per evidenziare una differenza di efficacia fra CT-P13 e infliximab, in quanto fra le diverse indicazioni approvate, è quella associata alla più bassa risposta rispetto al placebo. Inoltre, in virtù dei margini ristretti in termini di risposta, per evitare che l'intervallo di non inferiorità possa ricadere all'interno dell'intervallo di risposta al placebo, le popolazioni studiate dovrebbero essere estremamente ampie (nell'ordine di alcune migliaia di pazienti), diversamente dal numero limitato di pazienti valutati nello studio PLANETRA (6, 10).

Particolare cautela deve essere raccomandata nell'utilizzo pediatrico dei biosimilari, in quanto i bambini hanno profili di rischio, comorbidità e terapie concomitanti diversi rispetto agli adulti; allo stesso modo i bambini possono presentare effetti collaterali e manifestazioni cliniche distinte da quelle dei soggetti adulti. Infine nel bambino la farmacocinetica dei biosimilari e dei biologici in generale è ancora poco chiara e dovrebbe rappresentare un ulteriore aspetto di indagine prima di ampliare le indicazioni all'età pediatrica (10).

L'immunogenicità

Un altro aspetto che caratterizza i farmaci biologici, anche quando completamente umanizzati, è l'immunogenicità in quanto, trattandosi di proteine non self, sono sempre in grado di determinare una risposta immunitaria misurabile.

L'immunogenicità può essere influenzata da molteplici fattori (per esempio la struttura tridimensionale, o un diverso pattern di glicosilazione possono esporre o nascondere componenti antigenici, alterare la solubilità o influenzare la degradazione proteica) ed è un importante elemento valutato tramite l'esercizio di comparabilità, in quanto gli anticorpi anti-farmaco sono stati correlati con lo sviluppo di eventi avversi e/o la perdita di efficacia; secondo l'OMS l'immunogenicità dovrebbe essere studiata nella popolazione di pazienti che presenta il maggior rischio di sviluppare una risposta immune antifarmaco o eventi avversi ad essa correlati (11).

Negli studi PLANETRA e PLANETAS l'immunogenicità del biosimilare di CT-P13 veniva valutata in un periodo di 30 settimane, ma i dati presenti in letteratura suggeriscono la necessità di periodi di osservazione più lunghi. In particolare nei soggetti affetti da AR gli anticorpi anti-farmaco compaiono generalmente dopo la quarta infusione, talora anche dopo un anno, anche se sono stati osservati fino a 4 anni dall'inizio della terapia, associati a perdita di efficacia, reazioni infusionali o terapia discontinua (4, 6, 12-14).

Intercambiabilità e sostituibilità

Contrariamente ai farmaci di sintesi chimica, per i quali l'intercambiabilità e la sostituibilità non sono messe in discussione, esse non sono scontate per un farmaco biologico.

Negli Stati Uniti il Biologics Price Competition and Innovation Act stabilisce che, affinché un farmaco biosimilare possa essere dichiarato intercambiabile rispetto al farmaco di riferimento, è necessario che il produttore sia non solo in grado di dimostrare la biosimilarità fra i 2 farmaci, ma anche che la risposta clinica sia la stessa in qualsiasi paziente. Inoltre, in caso di passaggio dal farmaco di riferimento al biosimilare (o viceversa) il rischio, in termini di sicurezza o di diminuita efficacia, deve essere lo stesso che si avrebbe in assenza di switch. Nessuno di questi aspetti è stato chiarito da studi clinici prospettici.

Attualmente, né FDA, né EMA hanno definito alcun farmaco come intercambiabile e peraltro non sono stati definiti i criteri affinché ciò possa avvenire.

Da segnalare inoltre che, mentre negli Stati Uniti il termine intercambiabilità racchiude in sé la possibilità sia del medico che del farmacista di dispensare il farmaco innovatore piuttosto che il biosimilare, in Italia con tale termine si indica la possibilità del medico di prescrivere indifferentemente i 2 farmaci e con il termine di sostituibilità la possibilità del farmacista di

dispensare un farmaco in sostituzione dell'altro senza il preventivo consenso del medico. Quest'ultimo punto è non accettabile nel trattamento delle patologie autoimmuni.

L'EMA nelle "Linee guida sui farmaci biologici biosimilari" afferma che la sostituibilità automatica di un farmaco biologico potrebbe rendere complessi i processi di farmacovigilanza e potrebbe quindi influire negativamente sul profilo di sicurezza. La sostituzione dovrebbe avvenire solo in caso di esplicito consenso da parte del medico prescrittore (e del paziente) ed in tal senso la Medicines Evaluation Board dell'EMA sostiene che:

- i nuovi pazienti possono essere trattati con un biosimilare;
- i pazienti già in trattamento con un farmaco biologico dovrebbero evitare lo switch al biosimilare (o viceversa);
- passaggi ripetuti fra innovatore e biosimilare (e viceversa) devono essere evitati (15).

Pertanto, mentre la sostituibilità non dovrebbe essere in alcun modo applicabile ai farmaci biologici, l'intercambiabilità dovrebbe essere valutata per ciascun farmaco biosimilare e per ciascuna indicazione terapeutica ed approvata solo dopo studi clinici mirati.

La tracciabilità

Come precedentemente riportato, la sostituzione automatica potrebbe rendere complicata la farmacovigilanza, in quanto switch ripetuti fra diversi biosimilari potrebbero rendere difficile, se non impossibile, l'attribuzione di eventuali effetti collaterali, con interruzioni terapeutiche inappropriate (16). La possibilità di differenziare fra il biosimilare e il farmaco di riferimento dovrebbe essere sempre possibile ed imprescindibile e, in caso di eventi avversi, dovrebbero sempre essere riportati per esteso il nome commerciale, la denominazione comune internazionale (INN international non-proprietary name) e il numero di lotto del medicinale. Nonostante non tutti gli Autori siano concordi in merito, la maggioranza degli Stati membri della Commissione Farmaceutica Europea concorda nel sostenere che i biosimilari abbiano lo stesso INN del loro farmaco biologico di riferimento (15). La nuova normativa Europea sulla farmacovigilanza prevede inoltre la possibilità da parte dei pazienti di riportare direttamente gli eventi avversi alle loro autorità nazionali ed ha anche introdotto un nuovo approccio che consiste nel pubblicare una lista di farmaci sottoposti a monitoraggio addizionale. Questi farmaci, di cui fanno parte sia i biosimilari che i nuovi anticorpi monoclonali immessi in commercio, sono identificati con un triangolo nero capovolto stampato sulla confezione (17, 18). Sarebbe infine opportuno, con la collaborazione delle Società Scientifiche, istituire un registro per tutti i farmaci biologici di cui è commercializzato il biosimilare, che permetta di monitorare ed individuare qualsiasi differenza fra biosimilare e farmaco di riferimento riguardo efficacia, eventi avversi ed immunogenicità.

In conclusione, l'avvento dei biosimilari consentirà il trattamento di pazienti con malattia severa, permettendo allo stesso tempo una migliore sostenibilità economica del Servizio Sanitario Nazionale, soprattutto per i pazienti naive. Appare tuttavia doveroso, al fine di garantire la sicurezza dei pazienti, adottare alcune norme di comportamento da parte degli specialisti coinvolti e delle Autorità competenti, ed incoraggiare lo sviluppo di ~~trial~~ studi clinici specifici e di adeguati servizi di farmacovigilanza mediante Registri nazionali che valutino sicurezza, perdita di efficacia nel tempo e non efficacia.

Consensus statement

1. Sostituibilità ed intercambiabilità

L'interscambiabilità fra un biosimilare ed il suo prodotto di riferimento o fra 2 biosimilari dovrebbe essere valutata per ciascun farmaco biosimilare e per ciascuna indicazione terapeutica ed approvata solo dopo studi clinici mirati.

La sostituibilità automatica di un farmaco biologico potrebbe determinare dei rischi per la sicurezza dei pazienti e, come dichiarato anche dall'EMA, complicare la farmacovigilanza post-marketing. La sostituibilità automatica non deve essere applicabile ai farmaci biologici/biosimilari.

La sostituzione deve avvenire su indicazione del medico specialista e con il consenso informato da parte del paziente.

2. Tracciabilità e farmacovigilanza

La tracciabilità di un farmaco è essenziale per identificare correttamente sia gli effetti collaterali più rari o tardivi, sia i meccanismi di immunogenicità. Al fine di attribuire correttamente gli eventi avversi ed identificare il prodotto medicinale interessato, alcune informazioni dovrebbero essere riportate, in particolare il nome commerciale, il nome del principio attivo (INN) ed il codice del lotto.

Si ritiene opportuno istituire un registro, sviluppato in collaborazione con le Società Scientifiche interessate, per tutti i biotecnologici di cui è commercializzato il biosimilare, che permetta di monitorare ed individuare qualsiasi differenza fra biosimilare e farmaco di riferimento riguardo efficacia, eventi avversi ed immunogenicità.

3. Immunogenicità

Qualsiasi prodotto biotecnologico, in quanto proteina non self, è potenzialmente capace di indurre la produzione di anticorpi anti farmaco (ADA).

L'immunogenicità è un importante elemento valutato tramite il comparability exercise, in quanto gli ADA sono stati messi in relazione alla comparsa di eventi avversi e/o alla perdita di efficacia, e secondo l'OMS dovrebbe essere studiata nella popolazione di pazienti che presenta il maggior rischio di una risposta immune antifarmaco o di eventi avversi ad essa correlati.

Switch ripetuti fra biosimilare e farmaco di riferimento potrebbero favorire la comparsa di ADA ed e' necessario avere dati scientifici per chiarire questo punto estremamente rilevante.

4. Estrapolazione delle indicazioni

L'estrapolazione ad indicazioni diverse da quelle studiate nell'esercizio di comparabilità è teoricamente accettabile nelle diverse malattie ove il farmaco agisca con lo stesso meccanismo d'azione. Va tuttavia considerata con maggior cautela, sia per quanto riguarda l'efficacia e ancor più per la sicurezza, quando siano coinvolti meccanismi d'azione diversi dall'interazione Fab/antigene (ad esempio interazione con alcuni sottotipi dei recettori Fc-gamma). Ulteriore cautela dovrebbe essere riservata all'estrapolazione alle malattie infiammatorie intestinali ed alle patologie oncologiche, oltre che all'uso pediatrico di farmaci nati per l'uso negli adulti.

L'uso dei farmaci dell'adulto in pazienti pediatriche costituisce uno dei maggiori problemi "concern" poiché la farmacocinetica dei biologici nei bambini è tuttora mal definita e pertanto, la somministrazione dei biosimilari deve rappresentare un aspetto da studiare prima di permetterne l'indicazione in età pediatrica.

5. Efficacia e sicurezza

I dati attualmente disponibili riguardano casistiche numericamente limitate e non consentono di ottenere informazioni sufficienti sull'efficacia e sulla sicurezza a lungo termine e sugli eventi avversi rari.

Per la sicurezza dei nostri pazienti sono pertanto necessarie ulteriori informazioni derivanti da studi clinici adeguati.

I farmaci biosimilari, come tutti i biologici, dovrebbero essere prescritti solamente da specialisti adeguatamente formati sulla base di dati clinici atti a valutare la sicurezza e l'efficacia, utilizzando anche registri nazionali ed internazionali.

6. Consenso informato

I pazienti per i quali vi sia indicazione ad iniziare una terapia biotecnologica devono essere adeguatamente informati sui vantaggi della terapia e su eventuali eventi avversi. Allo stesso modo, il paziente deve essere informato di ogni variazione di farmaco.

I pazienti in buon controllo clinico non devono essere soggetti a switch da originatore a biosimilare e viceversa.

Referenze

1. AIFA. Position paper. I farmaci biosimilari. 13/05/2013
2. Biologics Price Competition and Innovation Act, BPCI Act SEC. 7002 b

3. Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). EMEA/CHMP/BMWP/42832/2005, Rev. 1; 03 June May 2013
4. Park W1, Hrycaj P, Jeka S, et al. A randomised, double-blind, multicentre, parallel-group, prospective study comparing the pharmacokinetics, safety, and efficacy of CT-P13 and innovator infliximab in patients with ankylosing spondylitis: the PLANETAS study. *Ann Rheum Dis.* 2013; 72: 1605-12
5. van der Heijde D, Dijkmans B, Geusens P, et al. Efficacy and safety of infliximab in patients with ankylosing spondylitis: results of a randomized, placebo-controlled trial (ASSERT). *Arthritis Rheum* 2005; 52: 582–91
6. Yoo DH1, Hrycaj P, Miranda P, et al. A randomised, double-blind, parallel-group study to demonstrate equivalence in efficacy and safety of CT-P13 compared with innovator infliximab when coadministered with methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis: the PLANETRA study. *Ann Rheum Dis.* 2013; 72: 1613-20
7. Maini R, St Clair EW, Breedveld F, et al. Infliximab (chimeric anti-tumour necrosis factor alpha monoclonal antibody) versus placebo in rheumatoid arthritis patients receiving concomitant methotrexate: a randomised phase III trial. ATTRACT Study Group. *Lancet* 1999; 354: 1932-9
8. Westhovens R, Yocum D, Han J, et al. The safety of infliximab, combined with background treatments, among patients with rheumatoid arthritis and various comorbidities: a large, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 1075-86
9. Reichert JM. Next generation and biosimilar monoclonal antibodies: essential considerations towards regulatory acceptance in Europe. February 3–4, 2011, Freiburg, Germany. *MAbs.* 2011; 3: 223-40
10. Lee H. Is extrapolation of the safety and efficacy data in one indication to another appropriate for biosimilars? *AAPS J.* 2014; 16: 22-6
11. World Health Organization. Guidelines on evaluation of similar biotherapeutic products (SBPs). Geneva: World Health Organization; 2009
12. Ungar B, Chowers Y, Yavzori M, et al. The temporal evolution of antidrug antibodies in patients with inflammatory bowel disease treated with infliximab. *Gut.* 2013. doi:10.1136/gutjnl-2013-305259.
13. Strand V, Kimberly R, Isaacs JD. Biologic therapies in rheumatology: lessons learned, future directions. *Nat Rev Drug Discov.* 2007; 6: 75-92
14. Pascual-Salcedo D, Plasencia C, Ramiro S, et al. Influence of immunogenicity on the efficacy of long-term treatment with infliximab in rheumatoid arthritis; *Rheumatology* 2011; 50: 1445-1452

15. Truus Janse-de Hoog, Staff member MEB. Interchangeability of generics. Zagreb, 14 June 2011
16. Dörner T, Strand V, Castañeda-Hernández G, et al. The role of biosimilars in the treatment of rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis.* 2013; 72: 322-8
17. EMA Consensus Information Paper 2013. What you need to know about Biosimilar Medicinal Products