

Farmaci biosimilari di adalimumab

Linee di indirizzo sull'utilizzo per le malattie gastrointestinali

Farmaci biosimilari di adalimumab

Linee di indirizzo sull'utilizzo per le malattie gastrointestinali

Premesse

Le modalità di accesso ai biologici ed ai biosimilari dovrebbero essere per quanto possibile armonizzate per garantire simile accesso alle terapie a pazienti affetti da malattie dermatologiche, reumatologiche e gastroenterologiche, onde non determinare distorsioni terapeutiche almeno nell'ambito del territorio della Regione Piemonte.

La spesa farmaceutica per i farmaci biotecnologici nel trattamento delle malattie immunomediate rappresenta un capitolo di spesa ragguardevole della spesa sanitaria regionale (>18 milioni di euro nel 2018, verosimilmente <8 milioni nel 2019 per il solo adalimumab) e nazionale.

Alla scadenza della copertura brevettuale, l'attuale normativa prevede la possibilità d'immissione in commercio di farmaci biosimilari, o farmaci biologici simili, ma non identici, al prodotto originatore di riferimento. I primi farmaci di questa categoria, con approvazione gastroenterologica, per cui è scaduto il brevetto rispettivamente a maggio 2015 e ottobre 2018 sono stati infliximab (Remicade[®], J&J) e adalimumab (Humira[®], Abbvie). Al momento attuale sono stati immessi in commercio tre biosimilari di infliximab [CT-P13, (Inflixtra[®], Pfizer; Remsima[®], Celltrion) e SB2 (Flixabi[®], Samsung Bioepis)] e tre biosimilari di adalimumab [ABP 501 (Amgevita[®], Amgen), SB5 (Imraldi[®], Biogen-Samsung Bioepis), e GP2017 (Hyrimoz[®], Sandoz GmbH)], nei prossimi mesi ulteriori biosimilari si renderanno disponibili.

L'effetto economico dell'immissione in commercio di prodotti biosimilari è quello di ridurre il costo dei trattamenti, contribuendo a liberare risorse in un sistema assistenziale caratterizzato da risorse finite, permettendo di fatto un migliore accesso alle cure ed una loro maggiore sostenibilità.

Rispetto all'utilizzo dei biosimilari dei prodotti biotecnologici, il gruppo di lavoro accoglie e condivide, con minime variazioni/postille, alcuni statements derivanti dal position paper di IGBD:

1. Biosimilarità ed estrapolazione tra diverse indicazioni

- Un prodotto biosimilare diretto allo stesso bersaglio terapeutico del farmaco originatore va considerato equivalente in termini di efficacia e sicurezza laddove tale equivalenza sia supportata da saggi in vitro e in studi clinici confacenti alle regole imposte da EMA
- L'estrapolazione a diverse indicazioni risulta accettabile quando il prodotto biosimilare sia stato provato in una o più delle condizioni in cui il farmaco originatore risultava approvato e laddove EMA ed AIFA lo approvino in tali indicazioni terapeutiche

2. Sicurezza ed immunogenicità

- La sicurezza di un prodotto biosimilare approvato va considerata equivalente a quella del prodotto originatore. Tuttavia sono necessari studi osservazionali (di registro) di larghissima taglia per tenere sotto controllo la loro sicurezza a lungo termine, e tutti gli stakeholder dovrebbero supportare ed incoraggiare tali registri
- Gli eventi associati all'immunogenicità di un anticorpo monoclonale non devono essere diversi da quelli associati a un biosimilare della stessa molecola.

3. Intercambiabilità e switch

- Laddove sia stata confermata la biosimilarità, tutti i biosimilari approvati vanno considerati equivalenti al prodotto di riferimento; la decisione di variare la prescrizione è un atto medico e avviene di concerto con il paziente, ogni tentativo di sostituzione automatica va considerato inaccettabile
- Il passaggio (switch) dal prodotto originatore a un biosimilare della stessa molecola è accettabile

- Il passaggio (switch) da un prodotto biosimilare a un altro e i multipli passaggi (switch) andrebbero attentamente valutati, in assenza di dimostrazioni dirette e specifiche di efficacia e sicurezza
- La continuità terapeutica dovrebbe essere considerata in caso di limitato impatto economico (scarsa differenza di costi nell'ambito dei prodotti coinvolti in accordo quadro)

4. Sostituzione automatica

- La sostituzione automatica della prescrizione deve essere evitata. Dato che il medico è il responsabile unico della prescrizione di un farmaco biotecnologico, questa responsabilità non può essere avocata ad altri stakeholders

5. Educazione dei pazienti all'utilizzo dei biosimilari

- La conoscenza dei farmaci biosimilari da parte dei pazienti deve essere favorita attraverso processi di educazione e d'informazione aggiornata, in modo da favorire un vero consenso informato
- Il passaggio (switch) da un prodotto originatore a un farmaco biosimilare deve avvenire previo un adeguato processo d'informazione

Indicazioni relative all'utilizzo

1. Prescrizione in paziente naïve

Nell'ottica di un corretto utilizzo delle risorse disponibili, il clinico è invitato a considerare l'aspetto economico e pertanto a utilizzare il farmaco biotecnologico disponibile a minor costo per il SSN, fermo restando che la scelta prescrittiva del medico può indirizzarsi verso altri principi attivi disponibili per il trattamento delle malattie gastroenterologiche secondo il particolare profilo del paziente

2. Prescrizione in paziente già in trattamento con originator (switch da originator a biosimilare, o non-medical switch)

Il prescrittore si riserverà la possibilità di proseguire il trattamento in corso, la sintetica relazione clinica potrà fare riferimento a specifiche note per situazioni di preferibile non-sostituibilità, citabili all'interno del pieno terapeutico regionale stesso:

- 2.1. Pazienti poliallergici e/o con particolare ipersensibilità cutanea
- 2.2. Pazienti caratterizzati da fragilità psicologica ed emotiva
- 2.3. Pazienti nei primi 6 mesi di trattamento con un biologico indice (periodo di elevata possibilità di perdita di risposta e in cui osservare la mancata risposta primaria è critico)
- 2.4. Pazienti nei primi 3 mesi dopo intensificazione del trattamento con un biologico indice (periodo a massima probabilità di perdita secondaria di risposta)
- 2.5. Pazienti nei primi 3 mesi dopo de-intensificazione di un biologico indice precedentemente massimizzato (a rischio di nuova perdita secondaria di risposta)
- 2.6. Pazienti in gravidanza e puerperio
- 2.7. Pazienti con storia di malattia particolarmente complessa ed in cui il controllo di malattia sia stato particolarmente difficile in precedenza (esempi non esaustivi: malattia di Crohn perianale complessa, malattia di Crohn digiuno-ileale estesa, malattia controllata solo dopo ottimizzazione del farmaco biotecnologico in combinazione a immunosoppressore)
- 2.8. Pazienti che utilizzano il farmaco con procedura 'off-label'
- 2.9. Pazienti in età pediatrica
- 2.10. Pazienti per i quali si prevede una sospensione a breve (es. <3 mesi)

Si stima che con questi criteri la percentuale di pazienti non eleggibili a switch terapeutico sia circa del 10-15% dei pazienti attualmente in terapia con adalimumab.

3. Prescrizione in pazienti già in trattamento con un biosimilare di adalimumab (switch da biosimilare a biosimilare o multiple switch)

In assenza attuale di evidenze scientifiche, queste prescrizioni dovranno essere attentamente monitorate; l'osservazione dei casi eventualmente sottoposti a multiple switch avverrà attraverso l'istituzione di uno strumento di monitoraggio regionale di tali prescrizioni.

Modalità attuative delle linee di indirizzo

- La prescrizione del farmaco biosimilare o l'eventuale conferma dell'originator deve avvenire nel corso della visita medica, a seguito di valutazione clinica e adeguata informazione del paziente da parte del medico specialista, qualsiasi meccanismo di sostituibilità automatica non è accettabile. **La logistica della fornitura del farmaco deve essere pianificata tra i professionisti sanitari**, incluso l'eventuale addestramento specifico a device diversi da quelli adottati in precedenza
- Eventuali variazioni al presente documento verranno ridiscusse sulla base di nuove evidenze scientifiche o evoluzioni normative

Bibliografia essenziale

1. World Health Organization. Guidelines on evaluation of similar biotherapeutic products (SBPs) Expert Committee on Biological Standardization. 2009.
2. European Medicine Agency, European Commission. Biosimilars in the EU: information guide for healthcare professionals. 2017.
3. Danese S, Bonovas S, Peyrin-Biroulet L. Biosimilars in IBD: from theory to practice. Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology. 2016;14:22.
4. Annese V, Vecchi M. Use of biosimilars in inflammatory bowel disease: Statements of the Italian Group for Inflammatory Bowel Disease. Dig Liver Dis. 2014;46:963-8.
5. Fiorino G, Girolomoni G, Lapadula G, et al. The use of biosimilars in immune-mediated disease: A joint Italian Society of Rheumatology (SIR), Italian Society of Dermatology (SIDeMaST), and Italian Group of Inflammatory Bowel Disease (IG-IBD) position paper. Autoimmunity reviews. 2014;13:751-5.
6. Farkas K, Rutka M, Golovics PA, et al. Efficacy of Infliximab Biosimilar CT-P13 Induction Therapy on Mucosal Healing in Ulcerative Colitis. J Crohns Colitis. 2016.
7. Park SH, Kim YH, Lee JH, et al. Post-marketing study of biosimilar infliximab (CT-P13) to evaluate its safety and efficacy in Korea. Expert Rev Gastroenterol Hepatol. 2015;9 Suppl 1:35-44.
8. Gecse KB, Lovasz BD, Farkas K, et al. Efficacy and Safety of the Biosimilar Infliximab CT-P13 Treatment in Inflammatory Bowel Diseases: A Prospective, Multicentre, Nationwide Cohort. J Crohns Colitis. 2016;10:133-40.
9. Danese S, Fiorino G, Raine T, et al. ECCO Position Statement on the Use of Biosimilars for Inflammatory Bowel Disease-An Update. J Crohns Colitis. 2017;11:26-34.

10. Jorgensen KK, Olsen IC, Goll GL, et al. Switching from originator infliximab to biosimilar CT-P13 compared with maintained treatment with originator infliximab (NOR-SWITCH): a 52-week, randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet* (London, England). 2017.
11. Armuzzi A, Fiorino G, Variola A, Manetti N, Fries W, Orlando A, et al. The PROSIT Cohort of Infliximab Biosimilar in IBD: A Prolonged Follow-up on the Effectiveness and Safety Across Italy. *Inflamm Bowel Dis*. 2018; Aug 18. doi: 10.1093/ibd/izy264.
12. Smolen JS, Choe JY, Prodanovic N, et al. Comparing biosimilar SB2 with reference infliximab after 54 weeks of a double-blind trial: clinical, structural and safety results. *Rheumatology* (Oxford). 2017;56:1771-9.
13. Cohen S, Genovese MC, Choy E, et al. Efficacy and safety of the biosimilar ABP 501 compared with adalimumab in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis: a randomised, double-blind, phase III equivalence study. *Ann Rheum Dis*. 2017;76:1679-87.
14. Weinblatt ME, Baranauskaitė A, Dokoupilova E, et al. Switching From Reference Adalimumab to SB5 (Adalimumab Biosimilar) in Patients With Rheumatoid Arthritis: Fifty-Two-Week Phase III Randomized Study Results. *Arthritis Rheumatol*. 2018;70:832-40.
15. Weise M, Kurki P, Wolff-Holz E, et al. Biosimilars: the science of extrapolation. *Blood*. 2014;124:3191-6.
16. Agenzia Italiana del Farmaco. Secondo Position Paper AIFA sui Farmaci Biosimilari. 2018. http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/2_Position-Paper-AIFA-Farmaci-Biosimilari.pdf
17. Fiorino G, Ruiz-Arguello MB, Maguregui A, et al. Full Interchangeability in Regard to Immunogenicity Between the Infliximab Reference Biologic and Biosimilars CT-P13 and SB2 in Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2018;24:601-6.
18. World Health Organisation. Multisource (Generic) Pharmaceutical Products: Guidelines On Registration Requirements To Establish Interchangeability World Health Organization WHO Technical Report Series. 937 ed2006.
19. Skingle D. Biosimilars: What do patients need to consider? *RMD open* 2015;1:e000141.
20. Pouillon L, Socha M, Demore B, et al. The nocebo effect: a clinical challenge in the era of biosimilars. *Expert Rev Clin Immunol*. 2018;14:739-49.
21. Guiotto C, Italia A, Lavagna A, et al. Switching from infliximab originator to a first biosimilar is safe and effective. Results of a case-control study with drug levels and antibodies evaluation. *Dig Liver Dis* 2019: accepted (*in press*)

Redazione