

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

Articolo originariamente apparso su *Recenti Progressi in Medicina*

di *FRANCESCO TROTTA, ANTONIO A. IIS*

Departimento di Epidemiologia del Servizio sanitario della Regione Lazio.

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.

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 cure¹. 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.

l'uso dei biosimilari potrebbe produrre un risparmio di circa 40 miliardi di euro entro il 2020 nella sola Europa².

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).

European Medicines Agency (EMA) e l'Organizzazione Mondiale della Sanità (WHO) hanno prodotto dei 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 originator³⁻⁵. 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 t⁵

morbo di Crohn, definita attraverso i flussi della farmaceutica regionale, dei trattamenti effettuati nel corso nel 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 assesement 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. 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'adulto¹⁰⁻¹²; nel corso dei prossimi mesi vengano rivolta alle aree cliniche non ancora coperte

