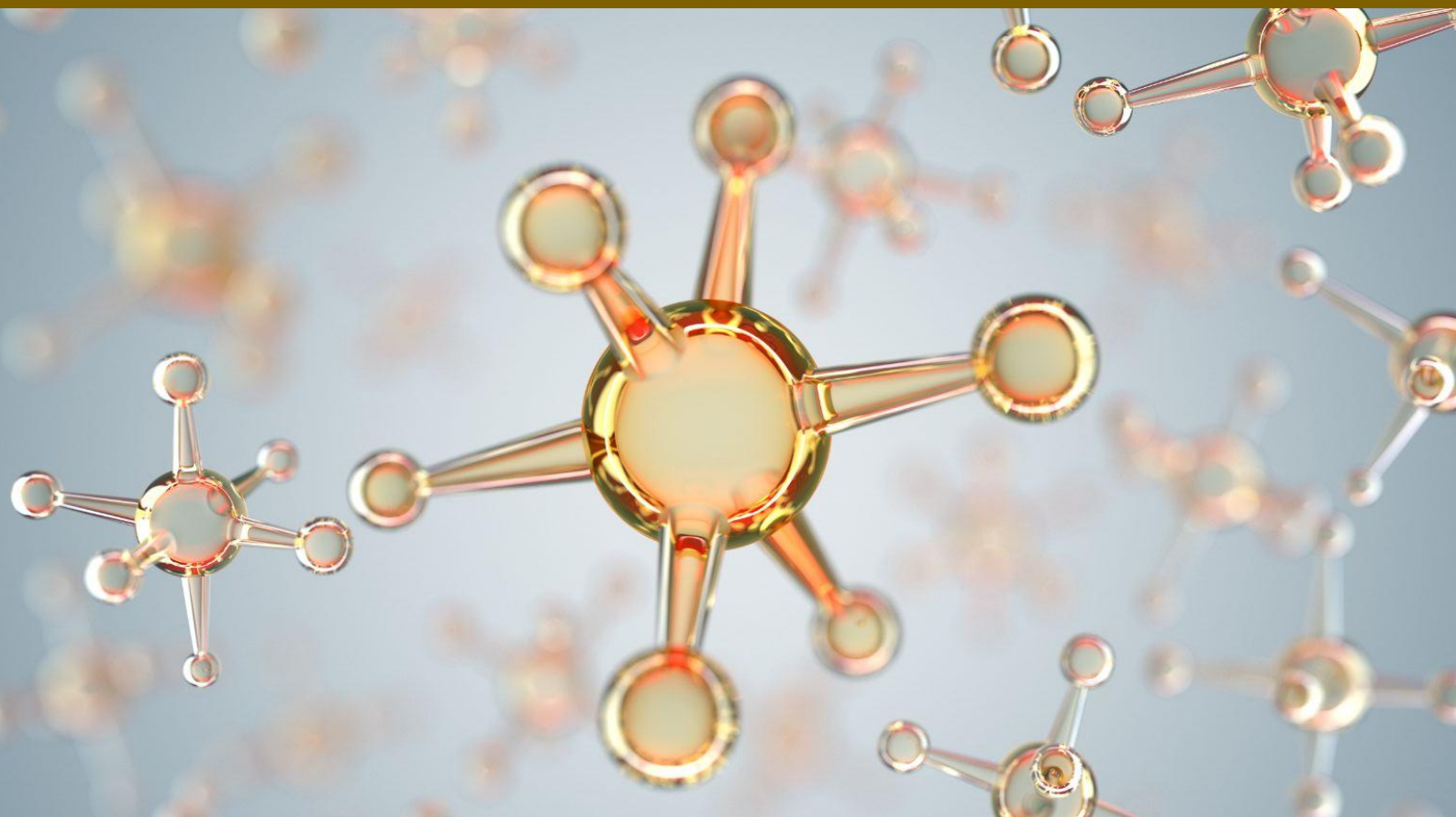


20 OTTOBRE 2021

I BIOSIMILARI IN PIEMONTE: UN'ECCELLENZA ITALIANA

DOCUMENTO DI SINTESI



INTRODUZIONE DI SCENARIO

I farmaci biosimilari rappresentano una grande opportunità per la sostenibilità dei sistemi sanitari a livello mondiale. Attraverso il loro impiego, nel rispetto delle attuali normative Internazionali e Nazionali è opinione comune che si possa consentire il trattamento di un numero maggiore di pazienti garantendo più salute a parità di risorse e creare spazio all'innovazione farmacologica.

Innovazione che fortunatamente sta producendo una grande mole di nuovi strumenti di cura che vanno a coprire nuove aree terapeutiche e patologie a prognosi infausta. I Biosimilari sono medicinali "simili" per qualità, efficacia e sicurezza ai farmaci biologici di riferimento che hanno perso la copertura brevettuale. Un biosimilare viene approvato dall'Agenzia Europea per i Medicinali (EMA) e a seguire dall'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) quando è stato dimostrato, attraverso il cosiddetto "esercizio di comparabilità", che procede per stadi e secondo specifici standard. Ciò garantisce che le differenze rispetto al medicinale di riferimento non influiscano sulla sua sicurezza ed efficacia clinica. Per tale motivo, l'AIFA, come espresso nel suo secondo documento "Position Paper sui Farmaci Biosimilari", considera i biosimilari prodotti interscambiabili con i corrispondenti originator (cosiddetto "switch"), tanto per i pazienti avviati per la prima volta al trattamento (naïve) quanto per quelli già in terapia. La scelta di trattamento rimane una decisione clinica affidata al medico, concordata con il paziente e anche la sostituibilità da parte del farmacista deve avvenire previa consultazione col medico prescrittore. "Per questi motivi è fondamentale promuovere un dialogo costruttivo tra medico e paziente sulle scelte terapeutiche a disposizione, contribuendo, così, alla formazione di pazienti consapevoli e partecipi". Motore Sanità ritiene sia arrivato il momento di condividere le buone pratiche messe in campo per sfruttare al meglio questa opportunità per i SSR ed è lieta di farlo in Regione Piemonte, regione che rappresenta uno dei best case nazionali nella regolamentazione e nell'utilizzo di tali tipi di farmaci.

I farmaci biosimilari in Regione Piemonte

In un momento in cui tante innovazioni terapeutiche sono già state rese disponibili, e altre lo saranno a breve, è evidente l'importanza di liberare risorse laddove possibile, al fine di rendere sostenibile l'innovazione stessa. I biosimilari rappresentano una grande opportunità in questo senso, in quanto consentono di rendere disponibili farmaci biotecnologici, inizialmente molto costosi, a prezzi contenuti, salvaguardando allo stesso tempo efficacia e sicurezza delle cure. Il Piemonte è riuscito a cogliere molto bene questa opportunità, grazie all'impegno di tutti i professionisti della salute coinvolti, e risulta essere una delle Regioni all'avanguardia in questo campo.

Focus sugli aspetti economici

Il tema della sostenibilità economica resta centrale: riuscire a garantire alta qualità nelle cure riducendo gli attuali costi è necessario per mantenere in essere il SSN stesso. I farmaci biosimilari fanno parte di uno dei tanti tasselli che se utilizzati nella maniera corretta sono fondamentali per la sostenibilità. Quindi la Regione Piemonte si deve dotare di processi programmatori e regolatori che prendano in considerazione questo aspetto.

FOCUS ON REUMATOLOGIA: Linee di indirizzo regionali

L'esperienza piemontese sull'utilizzo dei biosimilari in reumatologia origina da un percorso di condivisione tra i reumatologi piemontesi e il Servizio farmaceutico regionale. Infatti, le linee di indirizzo regionali sono state frutto di una commissione che ha condiviso alcuni aspetti. Il primo è la centralità del paziente: le linee di indirizzo regionali hanno invitato i prescrittori a considerare anche l'aspetto economico ma hanno riconosciuto la necessità di individuare per ogni singolo paziente il farmaco più appropriato, anche al di fuori di quelli di cui non è disponibile il biosimilare. In Piemonte lo specialista reumatologo può scegliere la terapia secondo i concetti di personalizzazione del trattamento che oggi sono tra i cardini dell'efficacia della cura. In secondo luogo, relativamente allo switch, vale a dire il passaggio da originatore a biosimilare, le linee di indirizzo regionali non hanno posto obblighi in quanto sono state individuate delle condizioni cliniche che consigliano di rinviare o evitare lo switch. Altro elemento che ha reso efficace questo modello è stata la collaborazione con i servizi farmaceutici territoriali, i quali hanno favorito la diffusione del biosimilare senza esercitare la minima interferenza relativamente ai pazienti ancora in terapia con l'originatore. Il clima collaborativo ha permesso da un lato di evitare imposizioni sugli specialisti, che avrebbero potuto creare resistenze, e dall'altro di trasferire sul paziente un messaggio rassicurante che al momento del colloquio informativo incentrato sulle ragioni dello switch ha comportato l'accettazione spontanea da parte di un'ampia maggioranza di pazienti ed ha ridotto significativamente il peso del temuto effetto nocebo. In ultimo la liberazione di risorse lasciate disponibili dai biosimilari permette l'utilizzo, quando indicato, di molecole a maggior costo o di farmaci innovativi senza alcuna limitazione, a differenza di altre regioni in cui la scelta del biosimilare è obbligata e solo in un secondo momento, al fallimento di questo, si è autorizzati a prescrivere un altro principio attivo. I risultati sono evidenti: le prescrizioni dei farmaci biosimilari delle molecole di Adalimumab, Etanercept ed Infliximab superano di gran lunga il 90% del totale delle prescrizioni per queste molecole, la libertà prescrittiva è salvaguardata ed i dati che oggi verranno esposti dimostrano un grado di efficacia e tollerabilità al pari di casistiche di registri internazionali, in un contesto che ha privilegiato la collaborazione ed ha preservato le migliori opportunità per i pazienti.

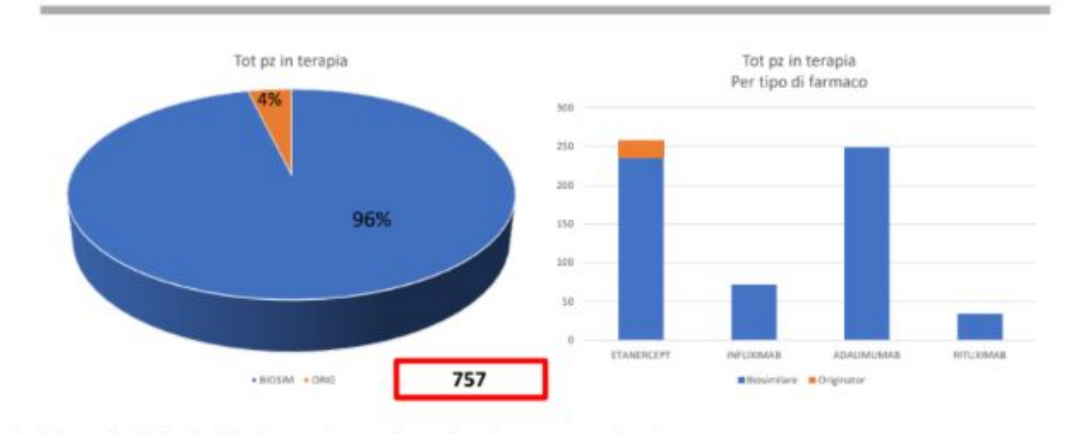
BIOLOGICI E STAY ON THERAPY IN REUMATOLOGIA:

L'esempio di Etanercept

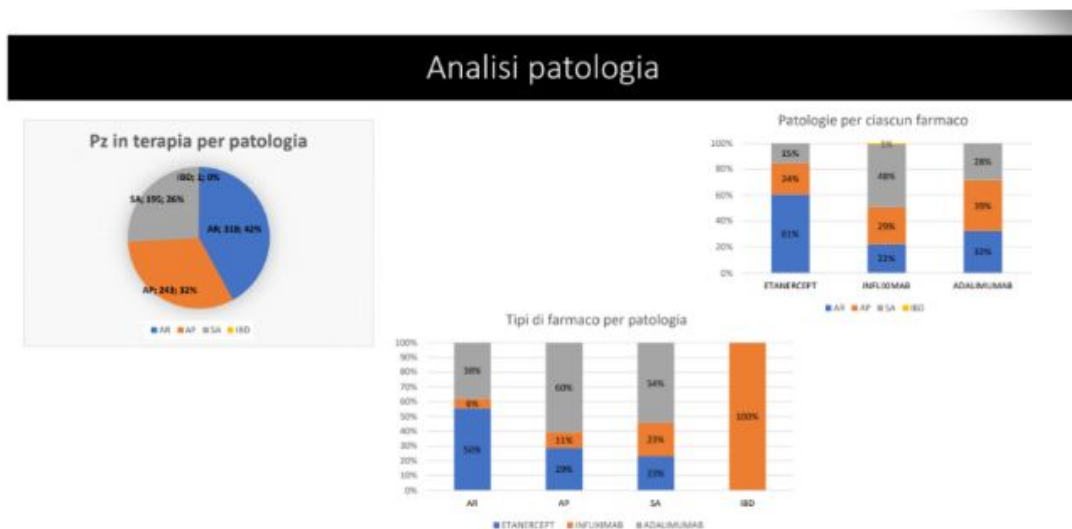
Nel trattamento delle patologie croniche la "persistenza" alle cure, detto anche "Stay on Therapy" gioca un ruolo fondamentale nell'andamento della malattia e nella qualità della vita del paziente. Anche i benefici dei farmaci biologici sono strettamente legati allo stay on therapy dei pazienti. Ecco riportata l'esperienza in quattro nosocomi piemontesi:

I centri presi in esame sono: Molinette, Cuneo, Alessandria, Novara

Totale pazienti reumatici che hanno effettuato switch a biosimilari in 4 centri piemontesi dal 2017

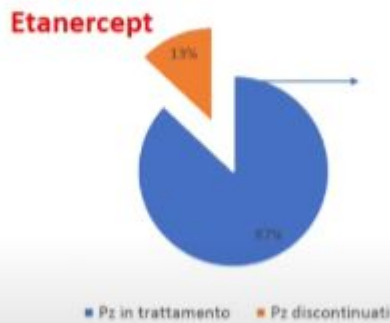


L'utilizzo dei biosimilari non è uguale nelle diverse patologie



Secondo l'interpretazione presentata dagli esperti intervenuti nel panel il numero di pazienti (13%) che ha abbandonato il farmaco è molto piccolo.

Etanercept: % pazienti che hanno interrotto il trattamento



295 switch

CAUSE DI INTERRUZIONE:

- 26% per perdita di efficacia
- 6% per effetti collaterali (2 casi di psoriasi paradossa)
- 13% per remissione

L'esempio di Adalimumab (Follow Up 6 mesi – 12 mesi)

Tutti i farmaci approvati dall'Agenzie Regolatoria Europea (EMA) e Italiana (AIFA) rispondono ai requisiti di qualità, di sicurezza e di efficacia necessari per la loro autorizzazione all'immissione in commercio. Lo stesso vale per i farmaci biotecnologici, siano essi innovativi o biosimilari. La disponibilità dei farmaci biosimilari può offrire importanti opportunità per il Sistema Sanitario Nazionale in termini di riduzione della spesa farmaceutica. I farmaci biosimilari, utilizzati in modo appropriato, possono svolgere un ruolo rilevante nel percorso di cura ed assistenza del Paziente reumatico. Sia l'AIFA che le Società Scientifiche concordano sul fatto che la scelta di prescrivere il farmaco di riferimento o un biosimilare sia una decisione clinica che deve essere affidata esclusivamente al medico prescrittore, non essendo consentita la sostituibilità automatica da parte del farmacista. I reumatologi piemontesi hanno già prodotto ed utilizzato nel 2017 e 2018 linee di indirizzo relative rispettivamente all'utilizzo di biosimilari dei farmaci etanercept e rituximab, con riferimento sia ai casi naive che ai casi di shift da originator a biosimilare.

Indicazioni relative all'utilizzo

• Prescrizione in paziente naive

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 reumatiche secondo il particolare profilo del paziente.

• Prescrizione in paziente già in trattamento con originator (switch da originator a biosimilare)

Lo specialista si riserverà la possibilità di proseguire il trattamento in corso, producendo una sintetica relazione utilizzando la voce "NOTE" del piano terapeutico regionale, nelle seguenti situazioni cliniche:

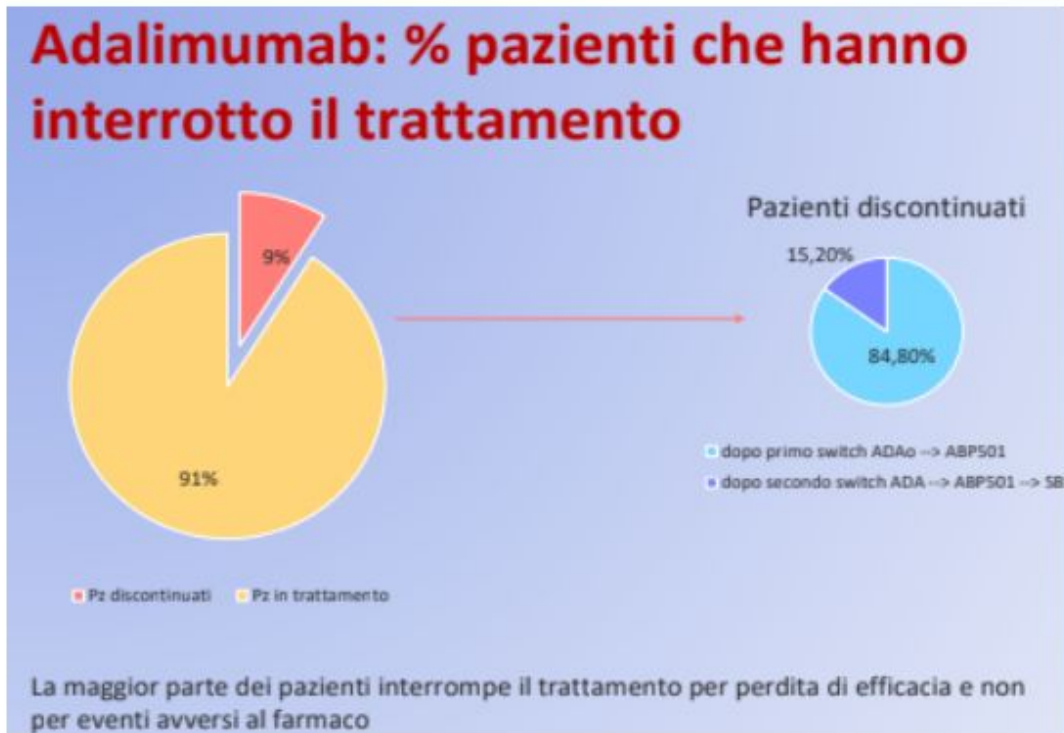
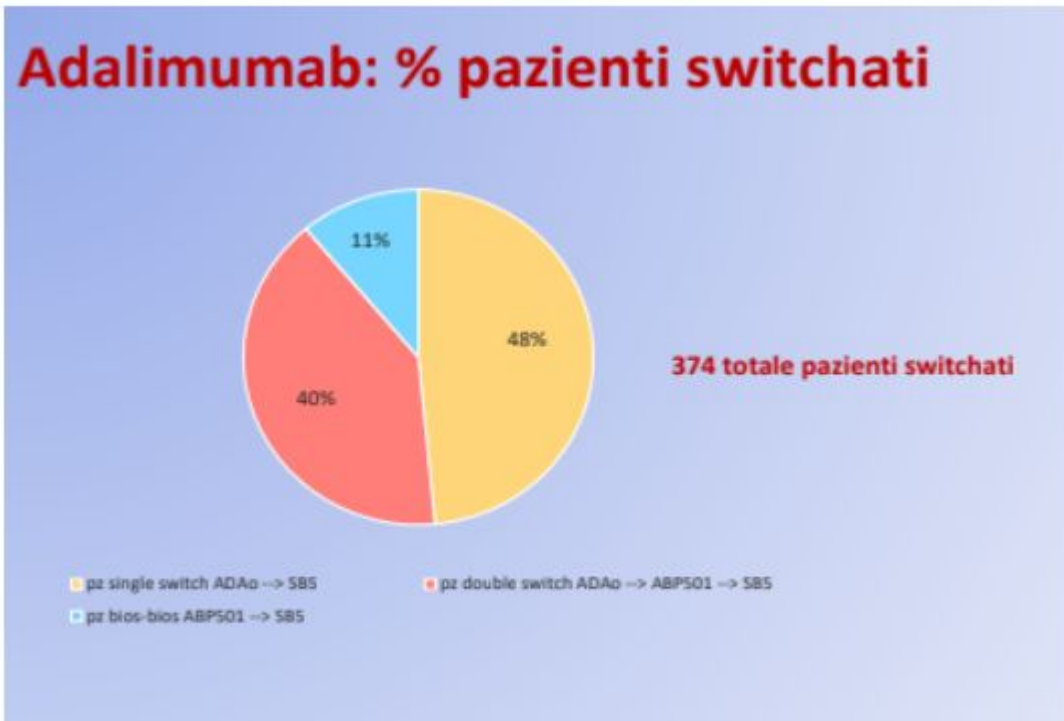
- pazienti poliallergici e/o con particolare ipersensibilità cutanea
 - pazienti caratterizzati da fragilità psicologica ed emotiva
 - pazienti in età pediatrica e in particolare con uveite pediatrica.
 - pazienti con uveite severa refrattaria correlata ad artrite idiopatica giovanile o spondiloartrite
 - pazienti in corso di gravidanza
 - pazienti in fase di malattia non sufficientemente controllata, per cui si presume a breve termine una modifica della terapia
 - pazienti con malattia di particolare complessità, o per i quali la stabilizzazione clinica sia stata ottenuta dopo numerosi cambi terapeutici
 - pazienti che utilizzano il farmaco fuori indicazione con procedura off label
 - pazienti per i quali si prevede una sospensione della terapia a breve termine
- Prescrizione in pazienti già in trattamento con biosimilare di adalimumab (switch da biosimilare a biosimilare)*

In assenza di sufficienti evidenze scientifiche, questi ultimi andrebbero più attentamente valutati e monitorati, attraverso l'istituzione di uno strumento di monitoraggio regionale.

Modalità attuative

1. 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.
2. Eventuali variazioni al presente documento verranno ridiscusse sulla base di nuove evidenze scientifiche o evoluzioni normative.

Indicazioni relative all'utilizzo



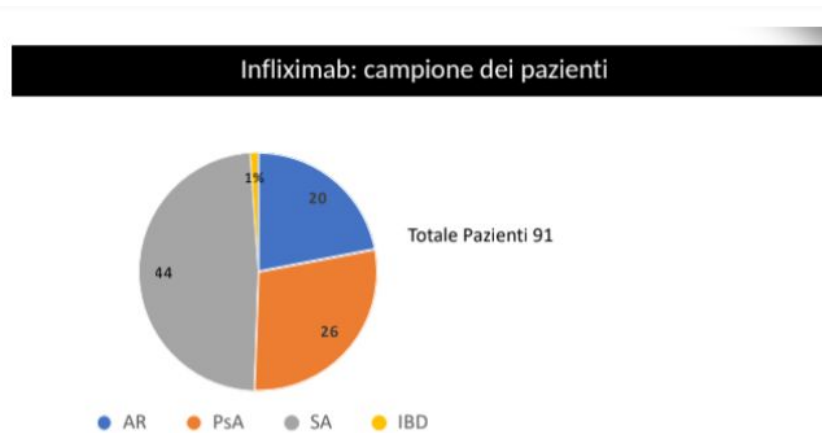
Conclusioni:

- Retention rate > 90%
- Dropout del biosimilare paragonabile a quello dell'originator
- Non incrementi di dropout nel cross-switching

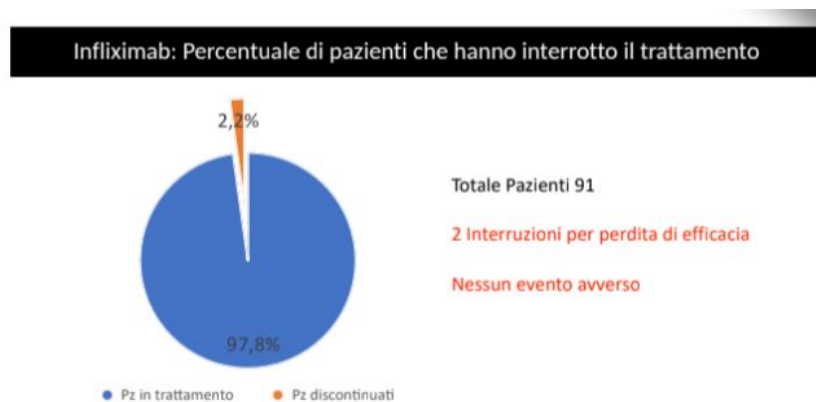
Infusivi biosimilari

Nel corso del convegno è stato presentato uno studio sullo stay in therapy per due farmaci biosimilari infusivi: Infliximab e Rituximab.

L'infliximab è stato il primo passaggio a biosimilare avvenuto presso la AOS Alessandria. Nonostante i timori iniziali, gli esperti intervenuti nel panel hanno sottolineato come nella pratica clinica siano stati del tutto fugati.

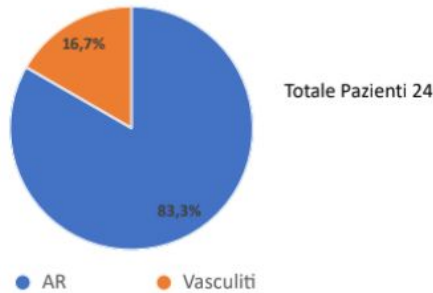


Dal punto di vista delle interruzioni di trattamento è stata riscontrata una percentuale bassissima 2,2% e non è stato riscontrato nessun evento avverso. Le interruzioni sono quine state causate unicamente da una perdita di efficacia.



Il secondo farmaco trattato è stato invece il Rituximab, che a differenza dell'Infliximab è stato utilizzato principalmente nel trattamento delle artriti reumatoidi.

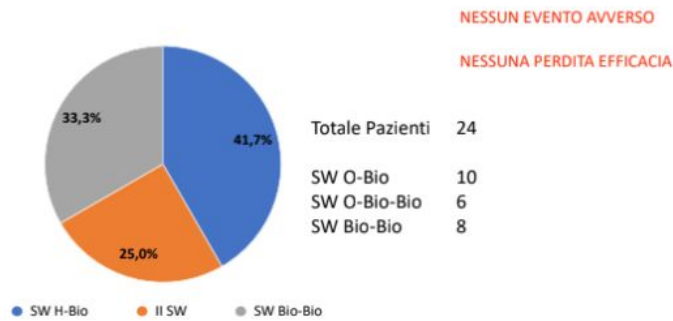
Rituximab: Campione dei pazienti (ASO Alessandria)



(i dati si riferiscono unicamente alla ASO Alessandria)

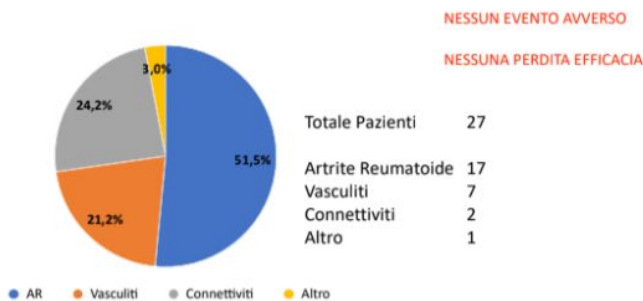
Anche per questo farmaco ci sono stati switch multipli.

Rituximab: Tipologia di Switch (ASO Alessandria)



Anche per il Rituximab l'esperienza clinica espressa dagli esperti intervenuti nel corso del panel è stata ottima ed ha rassicurato sulla sicurezza e l'efficacia di questa tipologia di farmaco. Infatti, per i 24 switch segnalati non è stato riscontrato nessun evento avverso e nessuna perdita di efficacia.

Rituximab: Biosimilare Naive (ASO Alessandria)



Anche per i pazienti naive con farmaco biosimilare hanno riscontrato nessun evento avverso e nessuna perdita di efficacia.

FOCUS ON GASTROENTEROLOGIA

L'introduzione dei farmaci biotecnologici, comunemente detti biologici, ha rappresentato una svolta nella terapia delle malattie immunomediate (tra le quali artrite reumatoide, psoriasi, malattie infiammatorie intestinali), così come in oncologia ed ematologia. Tali farmaci, mirando a uno specifico bersaglio, permettono un'azione selettiva, efficace e con meno effetti collaterali rispetto alle terapie di vecchia generazione. Il loro costo però impatta in maniera importante sul Sistema Sanitario. L'arrivo dei farmaci biosimilari ha permesso, a parità di efficacia e sicurezza, di liberare risorse che sono state destinate all'acquisto di farmaci innovativi. L'approvazione dei farmaci biosimilari si basa su rigide normative delle Agenzie del farmaco (tra le quali l'europea EMA) e vale il concetto di estrapolazione, cioè è sufficiente la dimostrazione di pari efficacia e sicurezza in una delle indicazioni del farmaco "originatore". Motivo per cui la progressiva disponibilità di dati provenienti dal "mondo reale" riguardanti le altre patologie per cui il farmaco biosimilare è approvato, conforta ancor di più il medico e il paziente nel suo ampio utilizzo.

FOCUS ON DERMATOLOGIA

Secondo gli esperti intervenuti nel panel i farmaci biosimilari costituiscono sicuramente un'opportunità terapeutica nell'ambito della dermatologia.

Infliximab biosimilare nella Psoriasi

- I pazienti in terapia con originator possono essere trattati in modo sicuro ed efficace con l'infliximab biosimilare.
- Infliximab biosimilare è efficace e sicuro nei pazienti naive.
- L'utilizzo del farmaco biosimilare ha garantito un risparmio al nostro SSN.

Stato dell'arte della terapia con Infliximab biosimilare

- Ottobre 2018: nuova gara per aggiudicare lotto Infliximab
- Disponibilità di un nuovo biosimilare
- Novembre 2018: nuovo switch tra biosimilari, senza variazione in termini di efficacia e sicurezza nei pazienti in trattamento con pregresso biosimilare
- Ottobre 2021: nuovo switch tra biosimilari

Metanalisi riguardante lo switch da biosimilare

90 studi (Cohen Hp, et al. Drugs 2018)

- 14 patologie differenti
- Nessuna differenza in termini di immunogenicità, sicurezza ed efficacia

58 studi (Ebbers HC, et al. Expert Opin Biol Ther. 2012)

- 12000 pazienti
- Nessuna differenza osservata in termini di sicurezza e dati di farmacovigilanza

FOCUS ON ONCOLOGIA

In oncologia, i biosimilari rappresentano un'importante opportunità di risparmio economico, e quindi il loro impiego contribuisce alla sostenibilità complessiva del sistema, consentendo ad esempio di destinare più risorse alla spesa per i farmaci innovativi. Negli anni scorsi, l'Associazione Italiana di Oncologia Medica (AIOM) ha prodotto documenti sul tema dei biosimilari, sottolineando la totale fiducia nell'iter di approvazione da parte delle autorità regolatorie, sia a livello europeo che a livello nazionale. Numerosi eventi educazionali, condotti negli anni scorsi, hanno permesso di migliorare le conoscenze della comunità oncologica sulla metodologia degli studi che portano all'approvazione di un biosimilare, sulle peculiarità di tali studi in termini di popolazione in studio, disegno ed endpoint, nonché sul tema dell'estrapolazione delle indicazioni.

PUNTO DI VISTA DEI FARMACISTI OSPEDALIERO E TERRITORIALE:

Linee di indirizzo regionali sull'utilizzo del biosimilare:

- dell'insulina glargine
- dei biosimilari nelle patologie reumatologiche
- sull'utilizzo dei farmaci biosimilari nelle patologie dermatologiche

Indicazioni regionali su:

- rituximab biosimilare in ematologia
- trastuzumab biosimilare nel carcinoma della Mammella her2-positivo e nel carcinoma gastrico Her2 positivo
- adalimumab biosimilare nelle indicazioni dermatologiche
- adalimumab biosimilare nelle indicazioni gastroenterologiche

Il metodo utilizzato in Regione Piemonte ha portato a questi effetti:

Fattiva collaborazione tra gli Stakeholders coinvolti:

Regione: definizione della strategia di gara in collaborazione con SCR Piemonte e il nucleo tecnico a supporto.

SCR Piemonte: indizione e espletamento delle gare, interazione diretta con Regione e ASR

CSI Piemonte: elaborazione dati, stima dei fabbisogni, stima dei risparmi, analisi delle variazioni di prezzo

Farmacisti, Medici, Amministratori delle ASR (recepimento delle gare, informazione ai clinici, informazioni ai pazienti...)

Procedure di contrattualizzazione rapide, gare in concorrenza e ove previsto accordi quadro, gare in equivalenza terapeutica (Det. AIFA DG/818/2018) (comparazione non per principio attivo ma per efficacia terapeutica).

Evidenza dei casi in cui, a parità di qualità, efficacia e sicurezza possono aprirsi delle opportunità di efficienza del sistema

Coinvolgimento dei clinici per garantire omogeneità sul territorio riguardo l'uso del biosimilare fornendo delle linee di indirizzo specifiche per ambito di utilizzo

Le azioni compiute in Piemonte sono riuscite a mantenere l'equilibrio tra la salvaguardia dei livelli di assistenza, il diritto alla salute e di contenimento della spesa farmaceutica, garantendo attraverso tali strumenti l'efficienza della spesa e allocamento delle risorse risparmiate e garanzia di un più ampio accesso alle cure.

CONCLUSIONI

La governance del farmaco biosimilare in Regione Piemonte rappresenta un modello di eccellenza. Grazie ad un sistema flessibile, cooperante e rapido la Regione è riuscita in poco tempo a sfruttare le potenzialità dei farmaci biosimilari portando grandi risparmi al SSR senza però mai mettere a rischio la salute e la sicurezza dei pazienti. Se dall'esperienza piemontese le istituzioni nazionali e delle altre Regioni riuscissero ad estrapolare un modello esportabile, si potrebbe in breve tempo riuscire a risparmiare enormi risorse oggi più che mai necessarie per la sanità pubblica.

IL PANEL CONDIVIDE

- Evidenze scientifiche ed esperienza clinica sul campo confermano l'importanza, l'efficacia e la sicurezza dei farmaci biosimilari.
- In molte aree terapeutiche, tra cui la reumatologia, sono già disponibili nuove terapie ad alto costo e per poterne sostenere l'impatto, i biosimilari, che oggi rappresentano impegni di spesa davvero modesti rispetto al passato (riduzioni di prezzo fino a 8 volte rispetto ai prezzi degli originator prima della scadenza di brevetto), sono una grandissima opportunità ad alto valore clinico garantirne un giusto accesso.
- È necessario garantire sempre, anche attraverso la scrittura delle gare di acquisto dei farmaci, la libertà prescrittiva ai medici.
- Tutti i nuovi pazienti possono iniziare le terapie con farmaci biosimilari.
- Lo switch da originator a biosimilare è sicuro.
- Bisogna evitare quanto più possibile il multi-switch di farmaci, perché, anche se perfettamente sicuro per i pazienti, la continuità nei farmaci garantisce effetti clinici migliori e concorre ad evitare la mancata aderenza alle terapie.

ACTION POINT

1. Bisogna evitare che le gare di acquisto dei farmaci vengano svolte solo su base economica (accordi quadro o altro), perché spingono ad un continuo cambio di prodotto biosimilare che disorienta paziente e clinico. A fronte di ciò, non esistono prove di efficacia nello switch continuo tra diversi biosimilari. Nel caso degli accordi quadro non devono essere poste quote percentuali di utilizzo, per dare maggiore possibilità seppure ai 3 vincitori nella graduatoria è consentita la continuità terapeutica (una volta fatto lo switch da originator a biosimilare che si possa continuare la terapia).
2. Deve essere migliorato il sistema regionale di tracciamento delle terapie (con il coinvolgimento dei MMG) per verificare se vi siano irregolarità nel rispetto delle indicazioni prescrittive a seguito delle aggiudicazioni di gara.
3. Clinici, farmacisti ed associazioni devono continuare la loro cooperazione per formare ed informare i pazienti sui farmaci biosimilari.
4. L'utilizzo dei farmaci biosimilari, oltre che ad offrire le migliori cure a più malati e risorse, serve per creare una maggiore sostenibilità economica in grado di dare maggiore spazio all'innovazione.

SONO INTERVENUTI (I NOMI RIPORTATI SONO IN ORDINE ALFABETICO):

Guendalina Brunitto, Dirigente Farmacista SC Assistenza Farmaceutica Territoriale, Regione Piemonte

Grazia Ceravolo, Direttore SC Farmacia Ospedaliera ASL To3

Eleonora Cerutti, Farmacista Ospedaliero A.O Ordine Mauriziano, Torino

Paolo Dapavo, Dirigente Medico Dermatologia AOU Città della Salute e della Scienza, Torino

Marco Daperno, Dirigente Medico SC Gastroenterologia, AO Ordine Mauriziano di Torino

Massimo Di Maio, Professore Associato Dipartimento Oncologia Università degli Studi di Torino. Direttore SCU Oncologia, Azienda Ospedaliera Ordine Mauriziano, Torino

Paola Emanuelli, Componente SCR Piemonte S.p.a.

Enrico Fusaro, Direttore SC Reumatologia AOU Città della Salute e della Scienza di Torino

Paolo Guzzonato, Direzione Scientifica Motore Sanità

Aurora Ianniello, Dirigente Medico Ambulatorio Reumatologia ASL Novara

Daniela Piccioni, Componente SCR Piemonte S.p.a.

Laura Poggi, Responsabile Assistenza Farmaceutica integrativa e protesica, Regione Piemonte

Davide G. Ribaldone, Ricercatore Dipartimento Scienze Mediche Università degli Studi di Torino

Franco Ripa, Dirigente Programmazione Servizi Sanitari e Socio Sanitari, Regione Piemonte

Nicoletta Romeo, Direttore SSD Reumatologia AO Santa Croce e Carle, Cuneo

Paolo Stobbione, Direttore SSD Reumatologia Azienda Ospedaliera SS Antonio e Biagio e Cesare Arrigo, Alessandria

Claudio Zanon, Direttore Scientifico Motore Sanità

*Il webinar è stato organizzato da **Motore Sanità** con il patrocinio di **AOU Città della Salute e della Scienza di Torino, Azienda Ospedaliera Ordine Mauriziano di Torino, Università degli Studi di Torino, Regione Piemonte***

CON IL CONTRIBUTO INCONDIZIONATO DI

