



CORSO di PERFEZIONAMENTO in FARMACOVIGILANZA

anno accademico 2020-2021

VALUTAZIONE DEL PROFILO DI SICUREZZA DELL'INFLIXIMAB E DEI SUOI BIOSIMILARI ATTRAVERSO LA RETE NAZIONALE DI FARMACOVIGILANZA (RNF)

Infliximab and its biosimilars: Evaluation of the safety profile through the National Pharmacovigilance Network

Francesca Farinella

Senior Clinical Research Associate

Keywords

Biosimilars
Infliximab
National Pharmacovigilance
Network
Adverse Drug Reaction
Reports

Abstract

Biologics, both biosimilars and their corresponding reference products, are complex molecules produced by biotechnology in living systems. The development of biologics involves multiple levels, highly controlled manufacturing processes, combined with pre-clinical structural, functional, and biological assessments, as well as clinical efficacy and safety, including immunogenicity, analyses. Infliximab is a monoclonal antibody developed to bind tumor necrosis factor alpha (TNF-alpha). The originator, Remicade, is used in cases where other medicines or treatments have not given an adequate response in adults with the following conditions: rheumatoid arthritis (in combination with methotrexate), Crohn's disease, ulcerative colitis, ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, psoriasis. Its biosimilars issued on the market are Inflectra, Remsima, Flixabi, and Zessly.

From a quantitative and qualitative analysis of the adverse drug reaction reports and included in the National Pharmacovigilance Network, no specific safety problems are highlighted in the biosimilars use, even if for some active ingredients, in specific Italian regions, reporting rates have been found somewhat higher than expected. These clusters indicate the presence of local factors, independent of the safety profile of the biosimilars and which are not reflected in the general analysis of the data of the National Pharmacovigilance Network.

The development and use of biosimilar drugs of infliximab represent the optimization of health system efficiency and personalization of the therapies for safe use.

Introduzione

Il termine biosimilare indica un medicinale simile a un farmaco biologico di riferimento (originatore), già autorizzato nell'Unione Europea, di cui sia scaduta la copertura brevettuale. Il concetto di "medicinale biologico simile" è stato introdotto nella legislazione dell'Unione Europea dalla direttiva 2001/83/CE e successive modificazioni [1].

Corrispondenza: Francesca Farinella. E-mail: francesca2307@libero.it

Nel 2012, l'Agenzia Europea per i Medicinali (*European Medicines Agency*, EMA) ha diffuso vari documenti riguardanti i farmaci biosimilari, nei quali viene ribadito che per medicinale biosimilare si intende un medicinale sviluppato in modo da risultare simile a un medicinale biologico che è già stato autorizzato e che viene definito “medicinale di riferimento”. Il principio attivo di un biosimilare e quello del suo medicinale di riferimento sono, di fatto, la stessa sostanza biologica, anche se possono essere presenti differenze minori dovute alla loro natura complessa e alle tecniche di produzione [2, 3].

Autorizzazione di un biosimilare

Un biosimilare e il suo prodotto di riferimento, quindi, essendo ottenuti mediante modalità differenti, non sono identici, ma essenzialmente simili in termini di qualità, sicurezza ed efficacia. La normativa richiede che il programma di ricerca e sviluppo sia volto a dimostrare la “biosimilarità” intesa come la comparabilità tra un biosimilare e il suo prodotto di riferimento, attraverso “l'esercizio di comparabilità”, ovvero l'insieme di una serie di procedure di confronto graduale (*stepwise*) che inizia con gli studi di qualità (comparabilità fisico-chimiche e biologiche), e prosegue con la valutazione della comparabilità non-clinica (studi non clinici comparativi) e clinica (studi clinici comparativi) per la valutazione dell'efficacia e della sicurezza, includendo lo studio dell'immunogenicità. L'obiettivo primario dell'esercizio di comparabilità è la dimostrazione della similarità (*similarity throughout*), attraverso studi disegnati in modo tale da individuare le eventuali differenze di qualità tra il biosimilare e il prodotto di riferimento, e assicurare che queste non si traducano in differenze cliniche rilevanti, in termini di sicurezza ed efficacia, tra i due prodotti. Negli studi di qualità, la comparabilità è stabilita con riferimento alla struttura molecolare e deve essere dimostrata tramite una completa caratterizzazione analitica, studi di legame al recettore (se applicabili), biotest e adeguati studi su animali, da eseguire in modo rigorosamente comparativo tra biosimilare e prodotto di riferimento. L'esercizio di comparabilità pre-clinica e clinica è effettuato mediante specifici studi controllati di valutazione delle proprietà tossicologiche, del profilo farmacocinetico e farmacodinamico, della sicurezza e dell'efficacia clinica. L'esercizio di comparabilità è quindi basato su un robusto confronto “testa a testa” tra il biosimilare e il medicinale di riferimento secondo specifici standard di qualità, sicurezza ed efficacia, avendo definito a priori le differenze ritenute accettabili in quanto non clinicamente rilevanti [4-6].

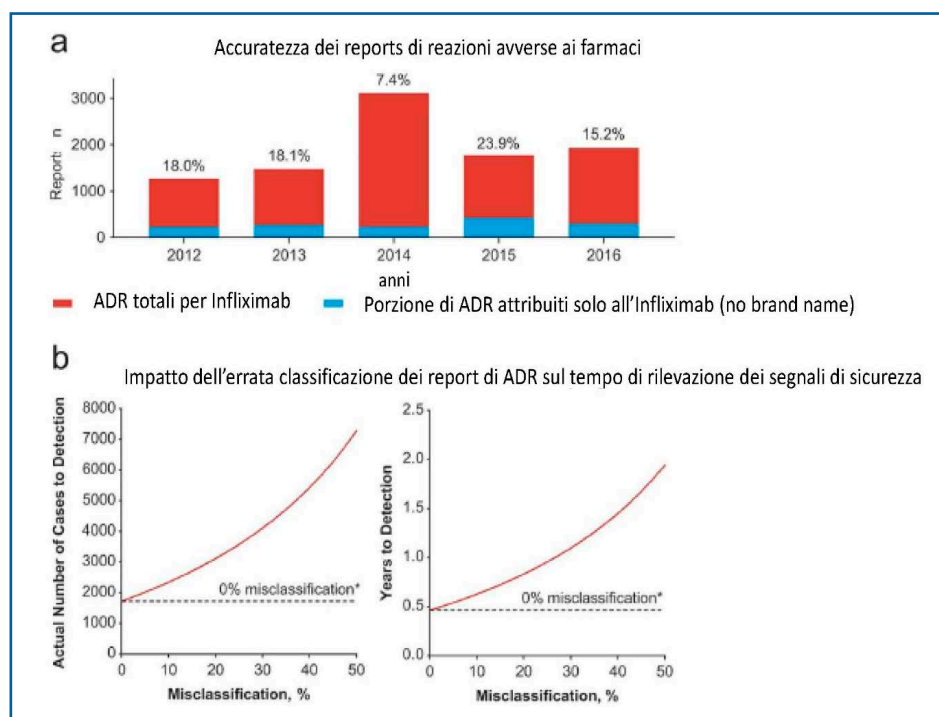
I farmaci biosimilari sono autorizzati con una procedura centralizzata europea, quando derivano da processi biotecnologici (Annex I Reg. 726/2004) o se il medicinale di riferimento è stato autorizzato con procedura centralizzata. Altri medicinali di origine biologica possono anche essere autorizzati con procedure nazionali, di mutuo riconoscimento e/o decentrate dalle Autorità regolatorie dei singoli Stati Membri, sulla base degli stessi standard scientifici e regolatori richiesti da procedure centralizzate presso EMA [3]. L'EMA, oltre a richiedere l'esercizio di comparabilità tra biosimilari e originatore per l'autorizzazione all'immissione in commercio, nella linea guida EMA del 23 ottobre 2014 “Guideline on similar biological medicinal products” (CHMP/437/04 Rev 1) ha indicato la possibilità di condurre alcuni studi clinici e non clinici (in vivo) utilizzando come originatore anche un medicinale autorizzato al di fuori dell'EEA (*European Economic Area*) da parte di un'Autorità Regolatoria che opera con standard scientifici e regolatori pari a quelli dell'EMA (es. Paesi ICH), al fine di favorire lo sviluppo dei biosimilari e per evitare la ripetizione di studi clinici non necessari [4, 6, 7]. Anche l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) ha chiarito che medicinali biologici e biosimilari non possano essere considerati come dei medicinali generici o equivalenti, escludendone, quindi, la vicendevole sostituibilità terapeutica automatica. L'AIFA considera i biosimilari come prodotti intercambiabili con i corrispondenti originatori di riferimento poiché il rapporto rischio-beneficio dei biosimilari è il medesimo di quello degli originatori di riferimento. Tale considerazione vale tanto per i pazienti naïve (che non sono mai stati trattati), quanto per i pazienti già in cura. La scelta di prescrivere una cura con un farmaco biologico di riferimento o con un biosimilare rimane sempre una decisione lasciata al medico specialista, al quale 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 [6, 8, 9].

Farmacovigilanza e sicurezza dei farmaci biosimilari secondo la normativa europea

I produttori di farmaci biologici e biosimilari sono tenuti ad istituire, secondo le normative vigenti, un sistema di farmacovigilanza per il monitoraggio della sicurezza del prodotto. Tale sistema è sottoposto a controlli da parte delle Autorità regolatorie che, come per tutti i medicinali, sono tenute a svolgere ispezioni periodiche del prodotto, degli stabilimenti di produzione e del sistema di monitoraggio, sia in fase pre-autorizzativa sia durante la commercializzazione. Ogni azienda è tenuta a presentare, unitamente alla domanda di autorizzazione all'immissione in commercio, un piano di gestione del rischio (*Risk Management Plan*, EU-RMP). L'EU-RMP deve esplicitare in dettaglio il sistema di gestione del rischio, descrivendo il profilo di sicurezza del farmaco, tenendo conto anche del profilo di sicurezza noto del corrispondente medicinale di riferimento, nonché delineare le modalità con cui il produttore continuerà a monitorare la sicurezza e l'efficacia del medicinale e le misure che i titolari dell'autorizzazione intendono introdurre per prevenire o minimizzare gli eventuali rischi durante l'uso del medicinale, ivi compresa la misurazione dell'efficacia nella pratica clinica. L'EU-RMP di un prodotto medicinale biosimilare è un programma specifico di gestione del rischio e deve essere approvato dalle Autorità competenti prima che il farmaco sia commercializzato. Ogni farmaco biosimilare sul mercato ha un EU-RMP in corso, con una sintesi pubblicata nella Relazione di Valutazione Pubblica Europea (EPAR).

La normativa in materia di farmacovigilanza (Direttiva 2010/84/EU) prevede che per tutti i prodotti medicinali nel riassunto delle caratteristiche del prodotto e nel foglio illustrativo debba essere incluso un testo standard che incoraggi gli operatori sanitari e i pazienti a segnalare qualsiasi sospetta reazione avversa (*Adverse Drug Reaction*, ADR) in conformità con i sistemi nazionali di segnalazione spontanea. Per la comunicazione di ADR relativa a tutti i prodotti biologici, tra i quali anche i biosimilari, la chiara identificazione del farmaco è di particolare importanza. Pertanto, la legislazione europea richiede che in ogni segnalazione di reazioni avverse ad un farmaco biologico, la denominazione del prodotto (*International Nonproprietary Name*, INN, seguito dal *manufacturer*), così come approvato, e il numero di lotto debbano essere incluse nella relazione di ADR. In questo modo è possibile collegare, senza equivoci, una sospetta reazione avversa al medicinale che l'ha provocata [1, 8, 9]. La non corretta attribuzione, di un'associazione medicinale-ADR nel database di farmacovigilanza può deter-

Figura 1 Analisi delle ADR correlate a infliximab in 27 Stati europei [10].



minare un ritardo temporale nel rilevamento di un segnale di sicurezza. Un esempio è lo studio pubblicato da Vermeer e collaboratori nel 2016 (**Figura 1**) [10]. L'articolo riporta le analisi delle ADR in tre casi studio (reazioni di ipersensibilità all'infliximab, microangiopatia trombotica indotta da Interferone beta, aplasia eritroide pura indotta da Epoetina alfa); per semplificazione, sono state riportate solo le analisi di ADR correlate all'infliximab, tuttavia, i risultati ottenuti nei tre casi studio sono del tutto sovrapponibili. Le simulazioni eseguite hanno fornito gli stessi risultati, in termini assoluti, dell'effetto di errata classificazione delle ADR rispetto al rilevamento del segnale (*signal-detection*) atteso.

Nel grafico (a) viene mostrata l'accuratezza dei report di ADR correlati all'originatore infliximab e biosimilari sottomessi nella banca dati VigiBase tra il 2012 e il 2016. I dati sono stati raggruppati come report ADR totali e quelli che specificavano solo l'INN infliximab nei 27 stati europei. L'immagine (b) mostra l'impatto stimato di un'incorretta attribuzione dei report di ADR sul tempo di determinazione del segnale di sicurezza [10], tra cui un'individuazione ritardata dei rischi specifici del prodotto originatore o biosimilare, in particolare nell'individuazione di associazioni deboli di eventi farmacologici [10].

Partendo dal presupposto che i farmaci biosimilari richiedono una specifica tracciabilità delle ADR e che non devono essere trattati come medicinali generici, nella normativa europea del 2010 in materia di farmacovigilanza dei biologici, il Parlamento Europeo e il Consiglio dell'Unione Europea hanno sottolineato il requisito "di identificare chiaramente qualsiasi medicinale biologico prodotto, prescritto, dispensato o venduto negli Stati Membri che è oggetto di una sospetta reazione avversa, tenuto conto della denominazione del medicinale".

Sempre quanto riportato nella Direttiva 2010/84/EU che classifica i medicinali biologici e i biosimilari come "priorità" per le attività di farmacovigilanza e ne impone l'inclusione in una specifica lista di prodotti soggetti a monitoraggi aggiuntivi, tali medicinali devono riportare un triangolo nero capovolto (▼) nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto e nel Foglio Illustrativo. I medicinali restano soggetti a monitoraggio aggiuntivo per un periodo di almeno cinque anni, o fino a quando non siano venute meno le condizioni che hanno determinato la necessità di tale monitoraggio. Infine, sempre la Direttiva 2010/84/EU, dispone che l'autorizzazione all'immissione in commercio possa essere subordinata alla condizione di eseguire studi post-autorizzazione di sicurezza (PASS) e/o di efficacia (PAES). Gli studi PASS hanno l'obiettivo di identificare, caratterizzare e quantificare un rischio per la sicurezza o confermare il profilo di sicurezza del farmaco, oppure misurare l'efficacia delle misure di gestione dei rischi durante la commercializzazione del farmaco (in questo ambito rientrano, nello specifico, i fenomeni di immunogenicità che rappresentano un problema di sicurezza essenziale di qualsiasi farmaco biologico e che sono obbligatoriamente gestiti nell'EU-RMP). Gli studi PAES hanno, invece, l'obiettivo di valutare e confermare l'efficacia in casi in cui esistano incertezze relative ad alcuni aspetti dell'efficacia di un medicinale che possono essere chiarite solo dopo la sua commercializzazione [1, 8, 9]. L'UE si è dotata di un sistema consolidato per il monitoraggio, la segnalazione, la valutazione e la prevenzione delle reazioni avverse per tutti i medicinali, compresi quelli biologici. Le autorità preposte valutano continuamente il rapporto beneficio/rischio di tutti i medicinali e intraprendono le necessarie azioni regolatorie (per esempio, introduzione di nuove avvertenze nelle informazioni sul prodotto o limitazioni d'uso) per tutelare la salute pubblica. Per questa attività EMA designa uno Stato Membro come "Rapporteur", che condivide tale valutazione con tutte le autorità competenti europee [1, 8, 9]. Inoltre, la Rete Nazionale di Farmacovigilanza ed il sistema EudraVigilance rappresentano strumenti essenziali di implementazione della legislazione europea attraverso la raccolta, la gestione e l'analisi delle segnalazioni di sospette ADR a farmaci biologici e biosimilari. Le attività previste dalla normativa di farmacovigilanza consentono di aumentare la trasparenza, la comunicazione e la fiducia tra le istituzioni e i cittadini per il corretto utilizzo dei farmaci biologici e dei biosimilari [9].

Analisi di sicurezza delle segnalazioni dell'infliximab e dei suoi biosimilari tramite Rete Nazionale di Farmacovigilanza

Il sistema italiano di farmacovigilanza si basa sulla Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF) che garantisce la raccolta, la gestione e l'analisi delle segnalazioni spontanee di sospette reazioni avverse a farmaci. La RNF, attiva dal novembre 2001, è un database gestito direttamente dall'Agenzia italiana del farmaco e permette di creare una rete informatizzata che collega in un unico network AIFA, le Regioni (e i relativi Centri regionali di farmacovigilanza), le unità sanitarie locali, le aziende ospedaliere, gli Istituti di ricovero e cura a carattere scientifico e le industrie farmaceutiche.

L'Agenzia ha pubblicato, il 15 luglio 2019, i dati sull'analisi di sicurezza dei medicinali biosimilari sul portale AIFA, nell'Area Vigilanza Post-Marketing. Le analisi sono state effettuate sulle segnalazioni inserite fino al 15 novembre 2018 nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza in cui si riportano sospette reazioni avverse da farmaci biologici. L'estrazione dei dati è riferita a periodi differenti per ogni molecola in relazione alla diversa data di prima commercializzazione del biosimilare e alla data di inserimento della prima segnalazione per il biosimilare; nel caso di biosimilari in commercio da molti anni le analisi sono limitate al periodo 2016-2017, per renderle confrontabili con i dati disponibili per gli altri biosimilari valutati [11].

In questa disamina è stato preso in considerazione il profilo di sicurezza dell'infliximab e dei suoi biosimilari, medicinali sempre più utilizzati nella cura delle malattie infiammatorie croniche.

L'infliximab è un anticorpo monoclonale umano-murino chimerico IgG1 prodotto in cellule di ibridoma murino con tecnologia DNA ricombinante. Il medicinale originatore è il Remicade, autorizzato il 13 agosto 1999 e in commercio dal 2000. La forma farmaceutica è una polvere per la preparazione di una soluzione per infusione. Contiene il principio attivo infliximab, un anticorpo monoclonale sviluppato per legarsi al fattore di necrosi tumorale alfa (TNF-alfa). Il Remicade è impiegato nei casi in cui altri medicinali o trattamenti non abbiano dato una risposta adeguata in soggetti adulti affetti dalle seguenti patologie: artrite reumatoide, in cui Remicade è impiegato in associazione a metotressato, malattia di Crohn, colite ulcerosa, spondilite anchilosante, artrite psoriasica, psoriasi. La dose di Remicade per l'artrite reumatoide è solitamente di 3 mg per chilogrammo di peso corporeo, sebbene tale dose possa essere aumentata in caso di necessità [12].

I biosimilari attualmente in commercio sono Inflectra, Remsima, Flixabi, Zessly. Inflectra e Remsima, sono stati autorizzati il 10 settembre 2013 e commercializzati a partire da febbraio 2015, mentre Flixabi è stato autorizzato il 25 maggio 2016 e commercializzato da giugno 2017 [13-15]. Inflectra, Remsima e Flixabi sono disponibili in commercio nella forma farmaceutica polvere per concentrato per soluzione per infusione. I dosaggi variano in base alle indicazioni terapeutiche e alla fascia di età [13-15]. Zessly è disponibile in commercio nella forma farmaceutica polvere per concentrato per soluzione per infusione dal 2020. Non sono stati riportati dati sulla farmacovigilanza poiché il biosimilare è stato autorizzato successivamente alla pubblicazione del report di farmacovigilanza di AIFA del 2019 e quindi non vi erano dati disponibili [11, 16].

Nell'analisi delle segnalazioni, effettuate da AIFA, sono stati considerati i seguenti parametri:

- la numerosità dei casi, la distribuzione nel tempo, la gravità delle reazioni segnalate, la distribuzione per classe sistemica organica (SOC - *System Organ Class*) delle reazioni e i termini preferiti (PTs - *preferred terms*) delle reazioni più ricorrenti per ogni medicinale;
- il tasso di segnalazione, ottenuto calcolando il rapporto tra il numero di segnalazioni e i dati di esposizione per ogni singolo medicinale, forniti dall'OsMed (Osservatorio Nazionale sull'Impiego dei Medicinali) ed espressi in DDD (*Defined Daily Dose*). Per il 2018 è stata effettuata una proiezione al 15 novembre 2018 calcolata sulla base dei dati effettivi OsMed al 30 giugno 2018. Per il calcolo dei tassi, le segnalazioni sono state selezionate per data di inserimento in rete e non per data di insorgenza della reazione, in quanto questa voce non sempre è specificata nelle schede;
- la numerosità delle reazioni codificate con i *Preferred terms* (PT) secondo la nomen-

clatura utilizzata nel dizionario medico MedDRA (*Medical Dictionary for Regulatory Activities*) frequentemente utilizzati, come mancanza di efficacia o progressione di malattia. I tassi relativi alle sospette reazioni di mancanza di efficacia riguardano le reazioni nel loro insieme e non i casi segnalati, in quanto in una stessa scheda può essere riportato più di un termine;

- distribuzione geografica delle segnalazioni e dei tassi di segnalazione [11].

Analisi delle segnalazioni relative a Remsima/Inflectra/Flixabi

In **Tabella 1** è riportato il tasso di segnalazione di sospetta reazione avversa Remsima/Remicade. Il tasso osservato era generalmente basso, salvo in Sicilia, dove era pari a 2,28; in questa regione 20 segnalazioni su 39 erano relative a una sospetta inefficacia del farmaco Remsima; tuttavia, solo in una è stato riportato lo *switch* da originatore a biosimilare.

Il tasso Inflectra/Remicade mostrava valori generalmente più elevati rispetto ai tassi Remsima/Remicade, con un picco in Emilia Romagna (39) dove però solo 2 segnalazioni su 19 erano relative a una sospetta mancanza di efficacia.

Il tasso Flixabi/Remicade era inferiore a 0,5, ma è stato valutato solo in Lombardia relativamente al 2018; nessuna di queste segnalazioni era relativa a mancanza di efficacia.

Le prime segnalazioni dei biosimilari di infliximab sono state inserite nella RNF a partire dal 2015. Per comodità di analisi sono stati presi in considerazione solo gli anni 2016, 2017 e 2018* (dato aggiornato al 15 novembre 2018) selezionando le segnalazioni inserite in RNF a partire dal 1° gennaio 2016. La **Tabella 1** riporta il numero delle segnalazioni, le DDD e i tassi di segnalazione per ciascun medicinale [11]. La DDD è un'unità di misura internazionalmente utilizzata per valutare il volume prescrittivo dei farmaci. Essa rappresenta, per ogni farmaco, la dose media utilizzata nella terapia di un individuo adulto nell'arco delle 24 ore, per l'indicazione principale di quel farmaco. La DDD rapportata a 1 milione di abitanti/anno (come riportato in **Tabella 1**) è un indicatore di esposizione ad un farmaco e consente di valutare quanti abitanti ogni 1.000.000, in un determinato territorio, hanno assunto quotidianamente il farmaco nell'arco di un periodo definito [17].

In merito alla distribuzione mensile, si osservano dei picchi per l'originatore Remicade nel 2016, probabilmente dovuto ad un fenomeno di *overreporting* [18], mentre per i biosimilari il tasso di segnalazione è quasi sovrapponibile (**Figura 2**).

Relativamente alla tipologia di reazioni, si riportano la distribuzione per classe sistemica organica (**Tabella 2**) e i primi 10 PT maggiormente segnalati per le varie molecole nel periodo 2016-2018 (**Tabella 3**) [11]. Le reazioni avverse più segnalate (dispnea, eritema, orticaria, prurito, ecc.) sono quelle afferenti alla SOC "Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione", mentre tra i termini più segnalati vi sono le reazioni correlate ad infusione.

Tabella 1 Numero di segnalazioni, DDD e tasso di segnalazione per originatore e biosimilari dell'infliximab (2016-2018) [11].

	N° segnalazioni 2016	N° segnalazioni 2017	N° segnalazioni 2018 (al 15.11)	DDD 2016	DDD 2017	DDD 2018 (proiezione al 15.11)	Tasso segnalazione per milione di DDD 2016	Tasso segnalazione per milione di DDD 2017	Tasso segnalazione per milione di DDD 2018
Remicade (originatore)	253	137	88	3.850.821	2.918.730	1.872.103	66	47	47
Inflectra	79	121	83	637.608	1.456.072	1.677.221	124	83	49
Remsima	83	97	94	1.538.846	2.154.480	1.979.671	54	45	47
Flixabi			35		41.734	583.901			60
Totale	415	355	300	6.027.275	6.571.015	6.112.896			

Figura 2 Andamento delle segnalazioni per medicinale originatore e biosimilari dell'infliximab da gennaio 2016 al 15 novembre 2018 [11].

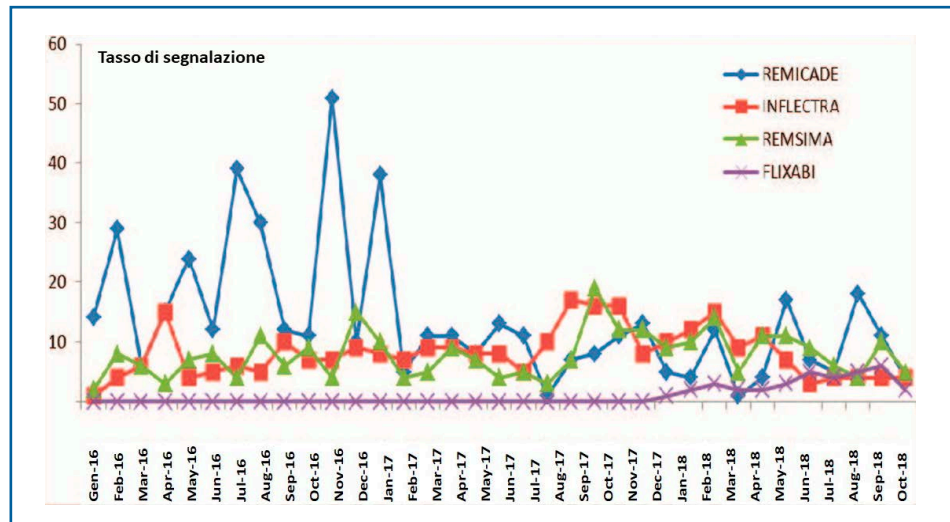


Tabella 2 Numero di segnalazioni per originatore e biosimilari dell'infliximab, per classe sistemica organica (SOC) del dizionario MedDRA [11].

MedDRA SOC	FLIXABI	INFLECTRA	REMICADE	REMSIMA
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	13	108	250	105
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	19	117	92	105
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	9	75	64	71
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	4	19	87	30
Patologie vascolari	5	32	36	24
Patologie gastrointestinali	5	24	46	18
Infezioni ed infestazioni	2	20	58	11
Patologie del sistema nervosa	5	20	36	20
Traumatismi, intossicazioni e complicazioni da procedura	2	15	25	11
Disturbi del sistema immunitario	1	24	15	4
Patologie cardiache	2	12	14	15
Esami diagnostici	1	3	21	9
Patologie dell'occhio	1	10	9	6
Tumori benigni, maligni e non specificati (incluse cisti e polipi)		4	11	5
Patologie del sistema emolinfopoietico		2	5	4
Patologie dell'orecchio e del labirinto	1	3	6	1
Disturbi psichiatrici		3	3	3
Patologie renali e urinarie	1	2	5	1
Patologie epatobiliari		3	4	1
Problemi di prodotto		2	5	
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		1		2
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella			1	2
Patologie congenite, familiari e genetiche			1	
Circostanze sociali				1
Procedure mediche e chirurgiche			1	

Tabella 3 Numero di segnalazioni per originatore e biosimilari dell'infliximab, per PT del dizionario MedDRA (PT con più di 10 segnalazioni) [11].

MedDRA PT	FLIXABI	INFLECTRA	REMICADE	REMSIMA
Farmaco inefficace	1	48	125	47
Dispnea	7	57	37	47
Eritema	5	30	29	31
Orticaria	7	27	28	21
Prurito	1	22	13	17
Rossore	1	25	18	8
Eruzione cutanea	2	22	11	13
Artralgia	2	9	26	10
Reazione correlata a infusione	1	14	17	10
Fastidio al torace		17	13	7

Segnalazioni di mancanza di efficacia sono state riportate per tutti i medicinali. Tuttavia, rappresentano una percentuale bassa rispetto a tutte le reazioni riportate per ciascun medicinale.

In merito alla provenienza geografica delle segnalazioni si osserva una disomogeneità territoriale con tassi di segnalazione più elevati in alcune regioni, per esempio in Sicilia e Lombardia, ipotizzando l'intervento di fattori locali (per esempio linee guida regionali), indipendenti dal profilo di sicurezza dei medicinali [11].

Tabella 4 Numero di segnalazioni per originatore e biosimilari dell'infliximab, per PT del dizionario MedDRA, relativamente alle reazioni di sospetta mancanza di efficacia [11].

MedDRA PT	FLIXABI	INFLECTRA				REMICADE			REMSIMA			TOT
	2018	2016	2017	2018	2016	2017	2018	2016	2017	2018		
Farmaco inefficace	1	10	20	18	66	45	14	6	17	24	221	
Non rispondente alla terapia			1		6	2	10		3	5	27	
Condizione aggravate		6		1	4	1		1		1	14	
Intolleranza a farmaco			1		3	1	1				6	
Problema di potenza misurata del prodotto		1			3						4	
Dispositivo inefficace							2				2	
Progressione di malattia										1	1	
Recidiva di malattia		1									1	
Effetto farmacologico diminuito							1				1	
Problema di sostituzione del prodotto		1									1	
TOTALE	1	19	22	19	82	49	28	7	20	31	278	
Tutte le ADR	86	180	245	162	500	240	164	174	175	172		
% ADR di mancata efficacia sul totale delle ADR	1%	11%	9%	12%	16%	20%	17%	4%	11%	18%		

Tabella 5 Distribuzione regionale del numero di segnalazioni, e tasso di segnalazione per originatore e biosimilari dell'infliximab (2016-2018) [11].

DISTRIBUZIONE GEOGRAFICA								
Regione	Segnalazioni 2016-2018*				Tasso di segnalazione			
	Inflectra	Remicade	Remsima	Flixabi	Inflectra	Remicade	Remsima	Flixabi
Emilia Romagna	72	25	2		83	36	36	
Sicilia	66	64	86	5	157	95	169	121
Toscana	66	18	0	4	77	62		79
Lazio	26	20	6		29	20	46	
Veneto	15	9	25	4	381	12	33	38
Friuli Venezia Giulia	9	2	4		41	11	679	
Liguria	6	1	14		120	8	92	
Marche	4	1	9		48	3	35	
Lombardia	3	142	72	17	44	124	52	60
Prov. Auton. Trento	1	0	0		7	0		
Abruzzo	0	2	1		0	8	32	
Calabria	0	110	14		0	313	95	
Prov. Auton. Bolzano	0	0	2		0	0	26	
Puglia	0	0	2		0	0	3	
Sardegna	0	0	3	3	0	0	32	61
Umbria	0	3	4		0	17	64	
Campania	0	19	8	2		21	22	94
Piemonte	0	0	20			0	22	
Regione non specificata	15	62	2					

*dato aggiornato al 15 novembre 2018.

Conclusioni

Dall'osservazione dei tassi di segnalazione dei biosimilari (Inflectra, Remsima, Flixabi), si nota una riduzione nel tempo, mentre nel 2018 sono quasi sovrapponibili al tasso dell'originatore Remicade, ad eccezione del tasso di segnalazione del Flixabi, biosimilare immesso in commercio a luglio 2017. Nel 2018, il Flixabi si trovava in una fase iniziale di utilizzo, per questo motivo è possibile osservare un fenomeno di *over-reporting* chiamato effetto Weber, ovvero un aumento della segnalazione "influenzato dai consumi dei farmaci e dal tempo di commercializzazione". L'effetto Weber prevede che sia attesa un'ipersegnalazione di reazioni avverse alla fine del secondo anno dalla data di autorizzazione e può portare a un bias nella valutazione di sicurezza [18].

Nell'analisi dei dati si evidenziano particolari differenze nel profilo delle reazioni segnalate, inoltre, si notano differenze regionali verosimilmente legate a fattori locali (linee di indirizzo e/o delibere regionali emanate dalle singole Regioni) ed indipendenti dal profilo di sicurezza del medicinale. In generale, dall'analisi sull'andamento delle segnalazioni e dall'analisi qualitativa delle reazioni segnalate (gravità, SOC e PT) non si evidenziano particolari problemi di sicurezza per i biosimilari dell'infliximab.

I farmaci equivalenti e biosimilari rappresentano una realtà consolidata per il mercato farmaceutico europeo, in grado di apportare significativi benefici tanto per gli utilizzatori che per i sistemi sanitari. Dall'ultimo rapporto OsMed del 2020 sul consumo dei medicinali, in Italia la più alta percentuale di consumo di farmaco biosimilare si registra per l'infliximab [19], per tale motivo il continuo monitoraggio da parte delle autorità competenti è prioritario per garantire la sicurezza dei pazienti. Il biosimilare è un farmaco da ritenersi del tutto intercambiabile all'originatore; esistono, infatti, numerose evidenze scientifiche e dati clinici in termini di sicurezza a supporto dell'uso dei biosimilari nella *real life*. I farmaci biosimilari non offrono, per definizione, benefici clinici rispetto ai farmaci originatori. Il beneficio atteso dalla loro immissione in commercio è rappresentato dal loro minore prezzo, e quindi dal conseguente effetto competitivo che si può generare creando nel tempo risparmi potenzialmente consistenti

nella spesa farmaceutica pubblica, che per il sistema sanitario, la corretta allocazione delle risorse terapeutiche ed economiche rappresenta una sfida costante.

Le scelte di ogni soggetto relative all'impiego di questi medicinali influiscono, direttamente o indirettamente, sulla tutela della sicurezza del paziente sottoposto al trattamento terapeutico con biologici o biosimilari. Per tale motivo, ciascuno è chiamato ad agire responsabilmente: la pubblica amministrazione, prevedendo l'acquisto dei biologici tramite specifiche gare d'appalto; il medico, operando trasparentemente ed incondizionatamente, e condividendo ogni informazione specifica con il paziente. Per raggiungere tali obiettivi, nonostante in materia sia già presente un evoluto quadro normativo europeo di riferimento, sarebbe auspicabile che i profili di sicurezza relativi ai farmaci biologici e biosimilari fossero approfonditi e disciplinati con ulteriori e più dettagliati interventi, per esempio la pubblicazione periodica dei dati dell'analisi di sicurezza sul sito delle Agenzie regolatorie e campagne informative territoriali per gli operatori sanitari.

Bibliografia

- [1] Direttiva 2010/84/UE del Parlamento Europeo e del Consiglio del 15 dicembre 2010 che modifica, per quanto concerne la farmacovigilanza, la direttiva 2001/83/CE recante un codice comunitario relativo ai medicinali per uso umano.
- [2] Questions and Answers on biosimilar medicines EMA/837805/2011 del 27 settembre 2012.
- [3] EMA Procedural advice for users of the Centralized Procedure for Similar Biological Medicinal Products applications - Document September 2012 (EMA/940451/2011).
- [4] EMA Guideline. Similar biological medicinal products. (CHMP/437/04).
- [5] EMA Guideline. Comparability of medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance - Quality issues. (CPMP/ICH/5721/03).
- [6] EMA Concept Paper. Revision of the guideline on similar biological medicinal product. (CHMP/BMWP/572643/2011).
- [7] ICH topic S6 - Note for guidance on preclinical safety evaluation of biotechnology-derived pharmaceuticals (CPMP/ICH/302/95).
- [8] First Position Paper, AIFA, sui farmaci biosimilari, versione definitiva pubblicata il 28 maggio 2013 disponibile al sito https://www.aifa.gov.it/documents/20142/0/AIFA_POSITION_PAPER_FARMACI_BIOSIMILARI
- [9] Second position Paper AIFA, sui farmaci biosimilari, versione definitiva pubblicata il 27 marzo 2018 disponibile al sito https://www.aifa.gov.it/documents/20142/241044/2_Position-Paper-AIFA-Farmaci-Biosimilari
- [10] Vermeer NS, Ebbers HC, Straus SM, et al. The effect of exposure misclassification in spontaneous ADR reports on the time to detection of product-specific risks for biologicals: a simulation study. *Pharmaco-epidemiology and Drug Safety*. 2016; 25: 297-306.
- [11] Medicinali biosimilari - Analisi di sicurezza, pubblicato il 12 luglio 2019. Disponibile al sito <https://www.aifa.gov.it/-analisi-di-sicurezza-aifa-sui-medicinali-biosimilari>
- [12] Riassunto caratteristiche del prodotto Remicade, disponibile al sito https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/remicade-epar-product-information_it.pdf
- [13] Riassunto caratteristiche del prodotto Inflectra, disponibile al sito https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/inflectra-epar-product-information_it.pdf
- [14] Riassunto caratteristiche del prodotto Remsima, disponibile al sito https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/remsim-epar-product-information_it.pdf
- [15] Riassunto caratteristiche del prodotto Flixabi, disponibile al sito https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/flixabi-epar-product-information_it.pdf
- [16] Riassunto caratteristiche del prodotto Zessy, disponibile al sito https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/zessly-epar-public-assessment-report_en.pdf
- [17] Gli strumenti: il metodo di classificazione secondo il sistema ATC/DDD disponibili al sito <http://www.agenziafarmaco.gov.it>
- [18] Ankur A, Rajinder KJ, Divya V. Relevance of the Weber effect in contemporary pharmacovigilance of oncology drugs. *Therapeutics and Clinical Risk Management* 2017; 13: 1195-1203.
- [19] Rapporto OsMed 2020, disponibile al sito <https://www.aifa.gov.it/-l-uso-dei-farmaci-in-italia-rapporto-osmed-2020>.