

18 settembre 2019

Spett.le AIFA,

intendendo proseguire nel dialogo che ha portato all'**audizione del 12 dicembre 2018**¹, abbiamo letto con interesse il report "**Medicinali Biosimilari. Analisi di sicurezza**"², senza trovare risposta certa agli interrogativi a suo tempo sollevati, che ci pare restino sostanzialmente inevasi.

Le analisi sull'andamento delle segnalazioni, nonché l'analisi qualitativa delle reazioni registrate (gravità, classe sistemica organica e termine preferito) non evidenziano particolari problemi di sicurezza. **I biosimilari sono, quindi, farmaci efficaci e sicuri** e su questo c'è un consenso unanime.

Diversa è la situazione quando si esaminano i dati di farmacovigilanza che ci forniscono evidenze sull'efficacia e la sicurezza dello switch. Si tratta infatti di due contesti distinti, spesso non considerati separatamente, anche in alcuni commenti mediatici³. Se si analizza infatti quest'ultimo contesto, emerge chiaramente che **non si possono trarre conclusioni riguardo allo switch** soprattutto perché **in moltissime segnalazioni non è indicato se si tratta di paziente che ha effettuato switch da originator/biosimilare o di nuovo paziente avviato a terapia con lo specifico principio attivo**.

Se non ci sono queste informazioni, non sembra possibile affermare con certezza che lo switch non modifica efficacia e sicurezza del trattamento. Al contrario, in un panorama in cui poche segnalazioni si rifanno al contesto specifico dello switch, molte di esse riportano lo **switchback all'originatore**⁴ senza che questo tema, pure riportato ampiamente, venga approfondito.

Di fatto **i biosimilari registrano un tasso di segnalazioni più elevato**. Circa tale aspetto, vengono fornite due spiegazioni.

La prima spiegazione è data dalla presenza di "**fattori locali indipendenti dal profilo di sicurezza del medicinale**" per cui viene fornita una rassegna dei provvedimenti regionali che genererebbero un eccesso di segnalazioni, **senza domandarsi se non**

¹ <https://www.reumatologia.it/obj/files/Biosimilari/Richiesta2018.pdf>

² <http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/M.B. analisi di sicurezza 12.07.2019.pdf>

³ <https://www.aboutpharma.com/blog/2019/07/15/biosimilari-collatina-ibg-operazione-verita-di-aifa-sui-real-world-data/>

⁴ Es. switchback etanercept: 9/32 in Toscana, 1/2 in Sicilia, 1/3 in Campania, "maggior parte" /16 in Piemonte, 5/9 in Lombardia, 1/4 in Emilia-Romagna, 1/8 in Sardegna.

siano invece correlate ad una inappropriata clinica, tanto per i pazienti già in trattamento quanto per quelli da avviare in terapia.

La seconda spiegazione è data dall'effetto Weber, fenomeno di reporting influenzato dai consumi dei farmaci e dal tempo di commercializzazione che prevede che sia attesa l'ipersegnalazione di reazioni avverse alla fine del secondo anno di commercializzazione di un farmaco. Senza entrare qui nel merito dell'applicabilità dell'effetto Weber ad un biosimilare (non quindi un nuovo principio attivo), ci limitiamo ad evidenziare che l'effetto Weber per la farmacovigilanza fa il paio con l'effetto nocebo nella letteratura clinica: **l'efficacia e la sicurezza dello switch rischiano di diventare un assioma inconfutabile, a dispetto di segnalazioni di eventi avversi, recidive di malattia, interruzioni della terapia.**

Rispetto al report pubblicato, abbiamo operato un'estrazione dei **dati disponibili per il primo trimestre 2019** dal sistema RAM (report Reazioni Avverse dei Medicinali), in termini di segnalazioni e di eventi avversi, incrociandolo con le stime dei pazienti in trattamento nello stesso periodo di riferimento da fonte esterna qualificata (IQVIA: AB Split Q1 2019). Di seguito la tabella di sintesi e successivamente delle ipotesi di spiegazione alternative al mero effetto Weber.

	Infliximab				Etanercept			Adalimumab		
	Remicade	Remsima	Inflectra	Flixabi	Enbrel	Benepali	Erelzi	Humira	Amgevita	Imraldi
Pazienti trattati (Fonte: IQVIA)	2.247	2.816	3.715	3.053	10.081	7.853	1.097	21.326	3.420	1.760
Numero di segnalazioni (Fonte:AIFA)	18	28	19	46	41	83	12	141	31	58
Numero di pazienti trattati per una segnalazione	125	101	196	66	246	95	91	151	110	30
Eventi avversi (Fonte: AIFA)	32	46	45	109	62	146	17	251	71	150
Numero di pazienti trattati per un evento avverso	70	61	83	28	163	54	65	85	48	12

Relativamente ad **Infliximab**, si evidenzia un'incidenza di segnalazioni e di eventi avversi significativamente maggiore per Flixabi rispetto all'originator e ai primi biosimilari autorizzati. È possibile che questo risultato sia legato al fatto che, nel periodo di riferimento, Remicade Remsima e Inflectra sono stati utilizzati essenzialmente in continuità terapeutica mentre Flixabi, entrato in commercio successivamente e offerto nelle gare ad un prezzo inferiore ai biosimilari commercializzati in precedenza, è stato il farmaco verso il quale è stato effettuato lo switch non-medico, se non addirittura il multi-switch.

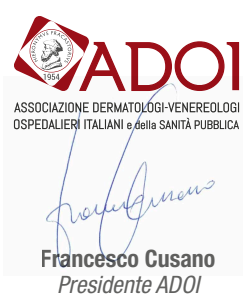
Relativamente ad **Etanercept**, si evidenzia un'incidenza di segnalazioni e di eventi avversi comparabile tra biosimilari, ma significativamente maggiore rispetto all'originator. Forse che questo risultato è legato al fatto che entrambi i biosimilari sono alternativamente primi aggiudicatari delle gare regionali e quindi "destinatari" di pazienti per i quali è stato effettuato switch non-medico?

Particolarmente interessante è il caso di **Adalimumab**, per il quale i biosimilari sono di recentissima e contemporanea commercializzazione⁵. I risultati evidenziano un'incidenza significativamente superiore di segnalazioni e di eventi avversi tra i biosimilari rispetto all'originator, ma anche tra i due biosimilari, con **un'incidenza 7 volte superiore per Imraldi rispetto ad Humira (1 evento avverso ogni 12 pazienti trattati vs 1 evento avverso ogni 85 pazienti trattati)**. Forse che questo risultato è legato al fatto che, nel periodo di riferimento, Imraldi era utilizzato essenzialmente in Regione Toscana, nota per l'enfasi posta sullo switch non-medico, mentre Amgevita era utilizzato in Regioni con un approccio più differenziato tra promozione dello switch non-medico (Piemonte, Sardegna) e utilizzo nel paziente naive (Lazio, Veneto)?

In conclusione, **senza con ciò voler sollevare allarmismi, ma anzi con lo scopo di proseguire in un dialogo proficuo, rimangono intatti gli interrogativi rispetto allo switch non-medico, con la conseguente importanza di verificare il profilo dei farmaci nella real life e di mantenere in mano al medico la scelta clinica.**

Per questo motivo, richiamiamo la nostra **comunicazione del 27 febbraio 2019** reiterando **la preoccupazione per le iniziative adottate a livello regionale che strumentalizzano il Secondo Position Paper e che stravolgono la nozione di intercambiabilità, facendone una sostituibilità (quasi) automatica o fissando obiettivi di utilizzo che comprimono la libera scelta clinica.**

Confidando nella possibilità di proseguire un dialogo proficuo, porgiamo distinti saluti



Mauro Galeazzi
Mauro Galeazzi
Past President SIR, con delega alle
questioni di politica sanitaria

⁵ Infatti, adalimumab è citato stranamente tra i farmaci oggetto dell'analisi sulla sicurezza dei biosimilari, salvo poi riconoscere che sono esclusi i farmaci per i quali alla data del 15 novembre 2018 non risultano segnalazioni di sospette reazioni avverse.