

ASPETTI CRITICI: ESTRAPOLAZIONE,
SWITCH, SOSTITUIBILITA' AUTOMATICA

Fausto Roila

Oncologia Medica, Perugia

CONFLITTI DI INTERESSE

NESSUNO

ESTRAPOLAZIONE

- Decisione di estendere i dati di efficacia e sicurezza da un'indicazione per la quale il medicinale biosimilare è stato clinicamente testato ad altre condizioni per le quali il prodotto a marchio registrato è approvato
- .
- Di fatto consiste nell'utilizzare un farmaco biosimilare approvato per una data indicazione per altre indicazioni **dopo che l'esercizio di comparabilità ne ha dimostrato una simile efficacia e tossicità rispetto al farmaco originatore**

TIPI DI ESTRAPOLAZIONE

- Tra differenti stadi della stessa patologia (trastuzumab sottocute)
- Tra patologie oncologiche differenti (trastuzumab biosimilare approvato con studi nel ca mammella e approvato per impiego anche nel ca stomaco)
- In combinazioni con altri farmaci non oggetto dell'esercizio di comparabilità (trastuzumab associato al pertuzumab)

ESTRAPOLAZIONE

- **EMA:** nel caso in cui il farmaco originatore sia autorizzato per più di un'indicazione, l'efficacia e la sicurezza del farmaco biosimilare devono essere confermate o, se necessario, dimostrate separatamente per ogni singola indicazione.
- In taluni casi può essere possibile estrapolare la somiglianza terapeutica dimostrata in un'indicazione ad altre indicazioni autorizzate per il medicinale di riferimento.

ESTRAPOLAZIONE

- **EMA:** La giustificazione per l'estrapolazione dovrà tenere conto, ad esempio, dell'esperienza clinica, dei dati disponibili in letteratura, del meccanismo di azione e dei recettori coinvolti nelle diverse indicazioni. Devono anche essere investigati eventuali problemi di sicurezza in differenti sottopopolazioni.
- E' il Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) dell'EMA che stabilisce caso per caso se le indicazioni multiple possano essere estrapolate sulla base di considerazioni ed evidenze scientifiche derivanti da un approfondito esercizio di comparabilità. Tale estrapolazione non è pertanto automatica.

Criteria that need to be addressed for Scientific Extrapolation

EMA

FDA

- Scientific information supporting the biosimilar having the same or a highly similar MOA as its originator (reference) biologic agent
- Comparability testing demonstrating biosimilar and originator biologic agent similarity at the quality and biological level
- Conclusive evidence showing similar safety and efficacy in at least 1 originator biologic indication

- MOA in each condition of use for which approval is sought
- The pharmacokinetics and bio-distribution of the biosimilar in different patient populations
- The immunogenicity of the biosimilar in different patient populations
- Differences in expected toxicities in each condition/indication of use
- Any other factor that may affect the safety or efficacy of the biosimilar in each patient population for which licensure is sought

ESTRAPOLAZIONE

- Le richieste per l'estrapolazione della FDA e dell'EMA possono tranquillizzare i clinici che hanno suggerito la necessità di studi indipendenti confermativi necessari per ogni indicazione e per ogni stadio di malattia.
- Una recente survey condotta tra 1201 medici specialisti, inclusi gli oncologi, solo il 12% accetta il concetto di estrapolazione sottolineando la necessità di una miglior comprensione delle barriere esistenti su questo concetto e sul gap educativo tra i clinici riguardo l'estrapolazione (Cohen H, et al. Adv Ther 2017; 33: 2160-72)

ESTRAPOLAZIONE

- **AIFA:** L'extrapolazione è un principio scientifico e regolatorio esercitato da molti anni su tutti i farmaci biotecnologici, sia nel caso di importanti variazioni nei processi di produzione, sia nel caso dell'immissione in commercio di nuove formulazioni dello stesso farmaco biotecnologico.
- Tali processi possono richiedere la conduzione di studi clinici in almeno una delle indicazioni approvate e l'extrapolazione per le altre indicazioni come è avvenuto con l'immissione in commercio del trastuzumab sc (studio di neoadiuvante e adiuvante extrapolato al metastatico)

SOSTITUIBILITA'

- **INTERCAMBIABILITA'**: è intercambiabile un prodotto che si prevede abbia il medesimo effetto clinico di un prodotto di riferimento e possa essere sostituito ad esso nella pratica clinica
- Negli Stati Uniti un biosimilare è **definito intercambiabile da una commissione della FDA** e può essere erogato in sostituzione del medicinale di riferimento senza l'assenso del medico che ha prescritto quest'ultimo (**sostituibilità automatica**)

SOSTITUIBILITA'

- **in Europa** la sostituibilità fa riferimento alla pratica di sostituire un farmaco con un altro farmaco, spesso più economico per il SSN o per il paziente, che abbia la stessa composizione qualitativa e quantitativa di sostanze attive, la stessa forma farmaceutica e via di somministrazione e sia bioequivalente con il medicinale di riferimento sulla base di appropriati studi di biodisponibilità.
- L'EMA ha affidato alle Autorità nazionali competenti dei differenti stati membri autonomia decisionale e legislativa rispetto alla sostituibilità.

SOSTITUIBILITA'

- **AIFA:** i medicinali biosimilari non possono essere considerati sic e simpliciter alla stregua di prodotti generici, o equivalenti (esclusa la sostituibilità automatica).
- Pur considerando che la scelta del trattamento rimane una decisione clinica affidata al medico prescrittore, a questo ultimo è anche affidato il compito di contribuire ad un utilizzo appropriato delle risorse ai fini della sostenibilità del SSN e la corretta informazione del paziente sull'uso dei biosimilari.

SOSTITUIBILITA'

AIFA: Come dimostrato dal processo regolatorio di autorizzazione, il rapporto rischio-beneficio dei biosimilari è il medesimo di quello dei farmaci originatori di riferimento. **Per tale motivo l'AIFA considera i biosimilari come prodotti intercambiabili con i corrispondenti originatori di riferimento. Tale considerazione vale tanto per i pazienti naïve quanto per i pazienti già in cura.**

- Dato che il processo di valutazione della biosimilarità è condotto dall'EMA al massimo di conoscenze scientifiche e sulla base delle evidenze disponibili, **non sono necessarie ulteriori valutazioni comparative effettuate a livello nazionale o locale**

SWITCH

- Decisione da parte del medico curante di sostituire un medicinale con un altro con lo stesso intento terapeutico in pazienti già sottoposti ad un trattamento
- Di fatto, è il passaggio deciso dal medico prescrittore, da un farmaco originatore ad un farmaco biosimilare o viceversa, oppure da un farmaco biosimilare ad un altro farmaco biosimilare che avvenga nel corso di un trattamento già iniziato.
- Questa decisione deve avvenire solo dopo un'accurata informazione resa al paziente che dovrebbe essere monitorato per cogliere l'insorgenza di eventi avversi

SWITCH

- Uno studio indipendente randomizzato e controllato, finanziato dal governo norvegese, ha analizzato in una coorte di circa 500 pazienti lo switch da originator a biosimilare per l'infliximab. E' stato dimostrato che l'efficacia e la sicurezza tra chi effettua lo switch e chi rimane in terapia con il prodotto originale sono paragonabili
- (Jørgensen KK, et al. Lancet 2017; 389: 2304-16).
- Studi osservazionali post marketing, che utilizzano dati amministrativi potrebbero essere utili per aumentare le conoscenze relative alla sicurezza dello switch tra farmaci.

SWITCH

- In uno studio che ha valutato oltre 47.000 pazienti affetti da malattia renale cronica in trattamento con eritropoietine è stato valutato il fenomeno dello switch.
- Sono stati osservati switch, second switch e switchback rispettivamente del 17%, 35% e 23% (Pharmacoepidemiol Drug Saf 2017; 26 (Suppl S2): 1-664).

-