FarmaNews n.4

BOLLETTINO D'INFORMAZIONE PER MEDICI E OPERATORI SANITARI

LUGLIO - AGOSTO 2026

A cura del Centro Regionale di Farmacovigilanza Abruzzo

NOTE INFORMATIVE IMPORTANTI AIFA

- **Aggiornamenti dal PRAC riunione 6-9 luglio 2026**
- **Nota Informativa Importante di Sicurezza (NIIS) su Tavneos (avacopan)**
- **Nota Informativa Importante di Sicurezza (NIIS) su Bendamustina Accord**
- **Nota Informativa Importante di Sicurezza (NIIS) su medicinali contenenti desogestrel ed etonogestrel**
- **Nota Informativa Importante di Sicurezza (NIIS) su Litfulo (ritlecitinib)**

AIFA
AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO

10-07-2026 Aggiornamenti dal PRAC riunione 6-9 luglio 2026

Il 10 luglio 2026 il PRAC dell'EMA) ha reso noti gli esiti della riunione tenutasi dal 6 al 9 luglio, con particolare riferimento ai medicinali contenenti etanogestrel e desogestrel e al litfulo (ritlecitinib):

1. Medicinali contenenti desogestrel ed etonogestrel – Rischio di meningioma e nuove misure per minimizzarne il rischio

Nuovi dati epidemiologici indicano un lieve aumento del rischio di meningioma, soprattutto dopo un uso prolungato (oltre 1 anno). Il rischio assoluto rimane comunque molto basso. Le principali misure introdotte sono:

- controindicazione nelle pazienti con meningioma in atto o pregresso;
- monitoraggio di eventuali segni e sintomi suggestivi di meningioma (alterazioni della vista, perdita dell'udito o tinnito, perdita dell'olfatto, peggioramento del mal di testa, perdita di memoria, convulsioni o debolezza agli arti);
- sospensione del trattamento in caso di diagnosi di meningioma;
- valutazione di una precedente esposizione ad altri progestinici associati a tale rischio (quali ciproterone, nomegestrolo, medrossiprogesterone e clormadinone).

Le informazioni sul prodotto relative a questi medicinali saranno aggiornate, inserendo il meningioma come effetto indesiderato con "frequenza non nota", insieme a nuove controindicazioni e avvertenze.

2. Litfulo (ritlecitinib) – Rafforzamento delle avvertenze di sicurezza

Per Litfulo (ritlecitinib), utilizzato negli adulti e negli adolescenti ≥12 anni con alopecia areata severa, il PRAC ha stabilito di rafforzare le avvertenze in linea con quelle degli altri inibitori JAK. La decisione si basa sulle evidenze che collegano questa classe di farmaci a un aumento del rischio di eventi cardiovascolari maggiori, tromboembolia; neoplasie ed infezioni gravi.
Sarà introdotto un boxed warning: Litfulo dovrà essere utilizzato solo quando non siano disponibili alternative terapeutiche adeguate nei pazienti di 65 anni o più; con elevato rischio cardiovascolare (ad esempio di infarto o ictus); fumatori o ex fumatori di lunga durata e con aumentato rischio di neoplasie.
È inoltre raccomandata cautela nei pazienti con ulteriori fattori di rischio per tromboembolia venosa (TEV), compresi trombosi venosa profonda ed embolia polmonare.

Per ulteriore approfondimento si rimanda al testo integrale della comunicazione accessibile al link sottostante.

Fonte: https://www.aifa.gov.it/-/aggiornamenti-prac-riunione-6-9-luglio-2026



16-07-2026 Nota Informativa Importante di Sicurezza (NIIS) su Tavneos (avacopan)

Il 16 luglio 2026, il titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio di Tavneos (avacopan), d'intesa con EMA e AIFA, ha comunicato una raccomandazione riguardante la revoca dell'AIC nell'UE del medicinale a base di avacopan, a seguito della rivalutazione del rapporto rischio/beneficio.
Tavneos (avacopan), in associazione a un regime terapeutico a base di rituximab o ciclofosfamide, è indicato per il trattamento di pazienti adulti affetti da granulomatosi con poliangioite (GPA) o poliangioite microscopica (MPA) in fase attiva e severa.
La rivalutazione è stata avviata in seguito all'emergere di criticità riguardanti l'integrità dei dati dello studio pivotale di fase III ADVOCATE. A conclusione della revisione, il Comitato per i Medicinali per Uso Umano (CHMP) dell'EMA ha ritenuto che i risultati dello studio non possano più essere considerati attendibili ai fini della dimostrazione dell'efficacia di Tavneos. Inoltre, i dati disponibili derivanti dall'esperienza post-marketing non sono stati ritenuti sufficienti a confermarne il beneficio clinico.
Alla luce dell'assenza di evidenze sufficienti di efficacia e dei rischi di sicurezza emersi, il CHMP ha concluso che il rapporto beneficio/rischio di Tavneos non è più favorevole, raccomandando la revoca dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio nell'Unione Europea. Qualora tale raccomandazione venga confermata dalla Commissione Europea, Tavneos non sarà più autorizzato nell'UE.
In particolare, la Nota Informativa raccomanda di:

- non avviare il trattamento con Tavneos in nuovi pazienti;
- contattare i pazienti attualmente in terapia per interrompere il trattamento e valutare possibili alternative terapeutiche;
- monitorare attentamente la funzionalità epatica fino alla sospensione del trattamento, con controlli almeno ogni due settimane per i pazienti nei primi tre mesi di terapia, ogni quattro settimane per i pazienti già in trattamento da più di tre mesi fino a 6 mesi di trattamento e successivamente secondo indicazione clinica;
- interrompere immediatamente il trattamento in caso di sospetta VBDS.

Si ricorda, inoltre, l'importanza della tempestiva segnalazione delle sospette reazioni avverse, quale strumento fondamentale per il monitoraggio continuo del profilo beneficio/rischio dei medicinali nelle reali condizioni di impiego.

Per ulteriore approfondimento si rimanda al testo integrale della comunicazione accessibile al link sottostante.

Fonte: https://www.aifa.gov.it/-/nota-informativa-importante-di-sicurezza-niis-su-tavneos-avacopan

03-08-2026 Nota Informativa Importante di Sicurezza (NIIS) su Bendamustina Accord

Il 3 agosto 2026, il titolare dell'autorizzazione all'Immissione in Commercio del medicinale a base di bendamustina 25 mg/ml concentrato per soluzione per infusione, Accord Healthcare Italia, in accordo con l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), ha comunicato un importante rischio per la sicurezza relativo a possibili errori terapeutici dovuti a un'errata diluizione del medicinale.

Bendamustina Accord 25 mg/ml presenta una concentrazione 10 volte superiore rispetto ad altri medicinali autorizzati a base di bendamustina. Tale differenza di concentrazione può comportare errori terapeutici, in particolare durante la fase di preparazione e diluizione del medicinale. Un errore nella procedura di diluizione può determinare la somministrazione di una dose non corretta, con conseguente sovradosaggio, gravi reazioni avverse e potenziale esito fatale.

Il medicinale deve essere preparato utilizzando tecnica asettica e non è necessaria alcuna ricostituzione. Il volume necessario per la dose prescritta deve essere prelevato in asepsi e la dose totale deve essere diluita esclusivamente con soluzione iniettabile di cloruro di sodio 9 mg/ml (0,9%), fino a un volume finale di circa 500 ml, e somministrata mediante infusione endovenosa.

Si richiama pertanto l'attenzione degli operatori sanitari sulla necessità di prestare particolare attenzione durante la preparazione e la diluizione di Bendamustina Accord 25 mg/ml, che deve essere somministrata sotto la supervisione di un medico qualificato ed esperto nell'impiego di agenti chemioterapici.

Si ricorda, inoltre, l'importanza della tempestiva segnalazione delle sospette reazioni avverse, quale strumento fondamentale per il monitoraggio continuo del profilo beneficio/rischio dei medicinali nelle reali condizioni di impiego.

Per ulteriore approfondimento si rimanda al testo integrale della comunicazione accessibile al link sottostante.

Fonte: https://www.aifa.gov.it/-/niis-bendamustina-accord

06-08-2026 Nota Informativa Importante di Sicurezza (NIIS) su medicinali contenenti desogestrel ed etonogestrel

Il 6 agosto 2026 i titolari dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio dei medicinali a base di desogestrel ed etonogestrel, in accordo con l'Agenzia europea per i medicinali (EMA) e con l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), hanno comunicato un importante rischio per la sicurezza relativo al rischio di meningioma e le relative misure di minimizzazione del rischio.

È stato osservato un lieve aumento del rischio di meningioma associato all'uso corrente e prolungato (≥1 anno) di medicinali contenenti desogestrel o etonogestrel. L'uso di tali medicinali è controindicato nelle donne con meningioma o anamnesi di meningioma. Le pazienti in trattamento devono essere pertanto monitorate per la comparsa di segni e sintomi compatibili con meningioma e, in caso di diagnosi, il trattamento deve essere interrotto.

Il rischio può essere maggiore nelle donne precedentemente esposte a progestinici già noti per essere associati a un aumento del rischio di meningioma, quali ciproterone, nomegestrolo, medrossiprogesterone e clormadinone; tale esposizione deve essere considerata prima di iniziare il trattamento. Complessivamente, si stima che si verifichi circa un caso aggiuntivo di meningioma ogni 67.300 donne trattate con desogestrel.

L'associazione tra l'uso di desogestrel e il rischio di meningioma è stata osservata sulla base dei risultati di uno studio epidemiologico caso-controllo francese che ha evidenziato un aumento del rischio di meningioma intracranico con desogestrel 75 microgrammi (OR 1,3), maggiore dopo almeno 7 anni di trattamento (OR 2,1) e nelle donne con precedente esposizione ai progestinici sopra indicati (OR 3,3). Il rischio non risultava più aumentato dopo un anno dalla sospensione del desogestrel. Poiché il desogestrel è metabolizzato in etonogestrel, tali risultati sono considerati clinicamente rilevanti anche per quest'ultimo.

Alla luce di tali evidenze, le informazioni sul prodotto dei medicinali contenenti desogestrel o etonogestrel saranno aggiornate includendo il meningioma tra gli effetti indesiderati con frequenza “non nota”.

Si ricorda, inoltre, l'importanza della tempestiva segnalazione delle sospette reazioni avverse, quale strumento fondamentale per il monitoraggio continuo del profilo beneficio/rischio dei medicinali nelle reali condizioni di impiego.

Per ulteriore approfondimento si rimanda al testo integrale della comunicazione accessibile al link sottostante.

Fonte: **https://www.aifa.gov.it/-/nota-informativa-importante-sicurezza-medicinali-contenenti-desogestrel-etonogestrel**



10-08-2026 Nota Informativa Importante di Sicurezza (NIIS) su Litfulo (ritlecitinib)

Il 16 luglio 2026, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio di Litfulo (ritlecitinib), d'intesa con EMA e AIFA, ha comunicato le misure di dei rischi di eventi avversi cardiovascolari maggiori (MACE), tumori maligni, tromboembolismo venoso (TEV), infezioni gravi e mortalità.

I rischi sopra indicati erano stati precedentemente osservati in associazione al trattamento con altri inibitori di JAK (Cibinqo, Jyseleca, Olumiant, Rinvoq e Xeljanz) e sono stati considerati rilevanti per l'intera classe. Sulla base della revisione dei dati più recenti disponibili, tali rischi sono ora considerati rilevanti anche per Litfulo, nell'indicazione approvata.

Litfulo deve essere pertanto utilizzato solo qualora non siano disponibili alternative terapeutiche adeguate nei pazienti:

- di età pari o superiore a 65 anni;
- con anamnesi di malattia cardiovascolare aterosclerotica o altri fattori di rischio cardiovascolare, compreso l'essere fumatori o ex fumatori di lunga durata;
- con fattori di rischio per tumori maligni, ad esempio tumore maligno in corso o anamnesi di tumore maligno.

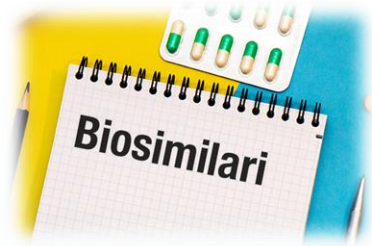
Litfulo deve essere impiegato con cautela nei pazienti con fattori di rischio per TEV diversi da quelli sopra indicati. Si raccomanda, inoltre, di sottoporre tutti i pazienti a esami dermatologici periodici.

Nell'ambito della valutazione del rapporto beneficio/rischio di Litfulo, l'EMA ha concluso che, in assenza di dati definitivi che dimostrino che la selettività per JAK3/TEC elimini i rischi associati agli inibitori di JAK, le misure precauzionali già previste per gli inibitori di JAK nelle patologie infiammatorie croniche sono rilevanti anche per Litfulo. Le informazioni sul prodotto di Litfulo saranno pertanto aggiornate di conseguenza. L'EMA ha comunque concluso che il profilo beneficio/rischio di Litfulo rimane positivo.

Si ricorda, infine, l'importanza della tempestiva segnalazione delle sospette reazioni avverse, quale strumento fondamentale per il monitoraggio continuo del profilo beneficio/rischio dei medicinali nelle reali condizioni di impiego.

Per ulteriore approfondimento si rimanda al testo integrale della comunicazione accessibile al link sottostante.

Fonte: https://www.aifa.gov.it/-/nota-informativa-importante-di-sicurezza-niis-su-litfulo-ritlecitinib-



SELEZIONE DALLA LETTERATURA

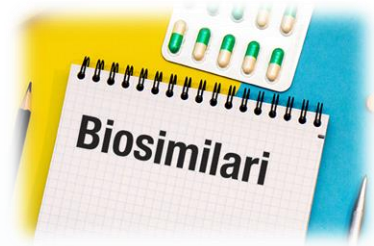
FARMACI BIOSIMILARI: INQUADRAMENTO NORMATIVO ed EVIDENZE CLINICHE

- *Terzo position paper AIFA*
- Therapeutic applications of biosimilar monoclonal antibodies: Systematic review of the efficacy, safety, and immunogenicity in autoimmune disorders.
- Characteristics of Clinical Trials Evaluating Biosimilars in the Treatment of Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis

A cura di Ilaria Di Cesare e Daniele De Santis



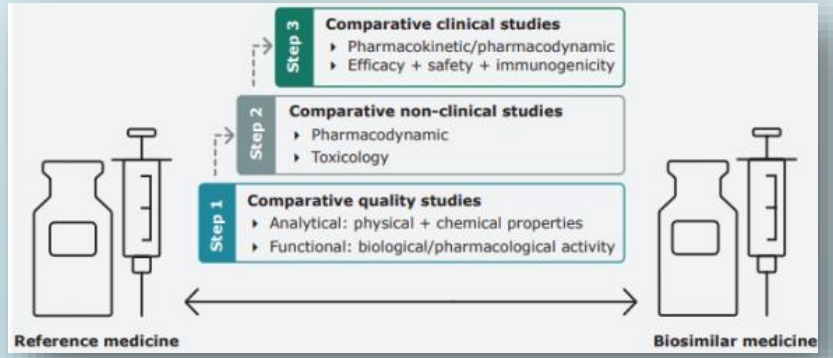
Farmaci biologici e biosimilari



I medicinali biologici contengono sostanze attive prodotte o estratte da fonti biologiche o ottenuti attraverso un processo biologico che necessita di una rigorosa standardizzazione delle fasi di produzione e di controlli chimico-fisici e biologici integrati; alcune di queste sostanze attive possono essere già presenti nell'organismo umano ad esempio proteine come l'insulina, l'ormone della crescita e l'eritropoietina.
I medicinali biologici sono molecole più grandi e più complesse rispetto ai medicinali non biologici, la cui struttura e le cui caratteristiche dipendono sia dal sistema biologico utilizzato sia dal processo produttivo.

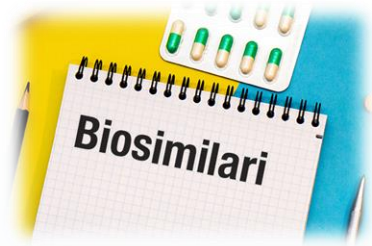
Per medicinale biosimilare si intende un medicinale sviluppato in modo da risultare simile a un medicinale biologico che già autorizzato, denominato «medicinale di riferimento». I medicinali biosimilari, dunque, differiscono dai farmaci generici che hanno strutture chimiche più semplici e che sono considerati identici ai loro medicinali di riferimento. Il principio attivo di un biosimilare e quello del suo medicinale di riferimento sono di fatto la stessa sostanza biologica, tuttavia possano essere presenti differenze minori dovute alla loro natura complessa e alle tecniche di produzione. Come il medicinale biologico di riferimento, anche il biosimilare presenta un certo grado di variabilità naturale. La biosimilarità non richiede l'identità assoluta delle molecole, ma la dimostrazione che le eventuali differenze non determinino conseguenze clinicamente significative in termini di qualità, efficacia e sicurezza.

La normativa prevede che la biosimilarità sia dimostrata attraverso un esercizio di comparabilità graduale (stepwise) tra il biosimilare e il farmaco originatore con l'obiettivo di dimostrare che le eventuali differenze tra i due medicinali non comportino differenze clinicamente significative in termini di efficacia e sicurezza



Terzo position paper di AIFA

29 aprile 2026



In sintesi

il Terzo Position Paper AIFA promuove un maggiore utilizzo dei biosimilari, riconoscendone l'intercambiabilità, introducendo lo switch informato. La riduzione della spesa deve procedere insieme alla tutela del paziente, alla continuità terapeutica e alla libertà prescrittiva del medico.

Intercambiabilità e switch informato

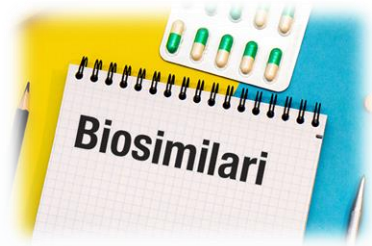
Recependo le indicazioni europee secondo cui i biosimilari approvati nell'UE sono scientificamente considerati intercambiabili con i rispettivi originatori, l'AIFA considera il rapporto beneficio-rischio dei biosimilari pari a quello dei farmaci di riferimento e li reputa intercambiabili sia per i pazienti naïve (al primo trattamento) sia per i pazienti già in cura.
Per favorire un uso consapevole delle risorse e la prescrizione di farmaci a più basso costo per il Servizio Sanitario Nazionale (SSN), il documento introduce la forte raccomandazione al cosiddetto «switch informato».
Attraverso questa procedura, il farmacista, acquisito l'assenso del medico prescrittore, può sostituire il medicinale prescritto con un altro medicinale biotecnologico a brevetto scaduto o biosimilare, tra quelli risultati aggiudicatari nell'ambito dell'accordo quadro regionale, assicurando la piena tracciabilità della prescrizione e della dispensazione, nonché l'adeguata informazione al paziente.
L'AIFA raccomanda che, nei pazienti naïve, la terapia sia individuata nell'ambito dei prodotti vincitori della gara regionale; per i pazienti già in trattamento, è invece auspicabile prendere in considerazione, ove ne ricorrano le condizioni, l'opportunità di uno switch terapeutico verso i prodotti aggiudicatari della gara.
Viene in ogni caso garantita la libertà prescrittiva del medico curante, che qualora ritenga necessario orientarsi verso prodotti differenti all'interno dell'accordo quadro, è tenuto a documentarne le motivazioni cliniche.

Sostenibilità economica e accesso alle terapie

Le terapie biotecnologiche rappresentano una risorsa fondamentale per malattie gravi e debilitanti, ma hanno un notevole impatto economico. La diffusione dei biosimilari, il cui prezzo negoziale deve essere inferiore di almeno il 20% rispetto a quello del prodotto originatore, innesca meccanismi virtuosi di competitività dei mercati. I risparmi così generati sono cruciali per la sostenibilità del SSN e permettono di finanziare l'accesso alle terapie più innovative per un numero sempre maggiore di pazienti. È importante precisare che la sostenibilità economica non deve essere considerata separatamente dall'appropriatezza prescrittiva e dalla tutela della continuità terapeutica.

Terzo position paper di AIFA

Farmacovigilanza e biosimilari



Sorveglianza continua

I biosimilari sono prodotti secondo gli stessi standard di qualità (GMP) richiesti agli altri medicinali. I produttori devono avere un sistema di farmacovigilanza per monitorare la sicurezza del prodotto. Le autorità regolatorie lo controllano sia prima dell'autorizzazione sia durante la commercializzazione.

Segnalazione delle ADR

La Direttiva 2010/84/UE prevede che Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto e Foglio Illustrativo invitino operatori sanitari e pazienti a segnalare ogni sospetta reazione avversa.

Tracciabilità:

Per i farmaci biologici, biosimilari inclusi, l'identificazione del prodotto è particolarmente importante. Per questo ogni segnalazione deve riportare la **denominazione del prodotto medicinale** e il **numero di lotto.**

RNF e EudraVigilance

La Rete Nazionale di Farmacovigilanza e il sistema EudraVigilance sono gli strumenti con cui si raccolgono, gestiscono e analizzano le segnalazioni di sospette reazioni avverse. Le attività previste aumentano trasparenza, comunicazione e fiducia tra istituzioni e cittadini per un uso corretto dei farmaci biologici e dei biosimilari

Piano di rischio (EU-RMP)

Ogni azienda presenta un piano di gestione del rischio insieme alla domanda di autorizzazione. Il piano descrive il sistema di gestione del rischio e come si monitoreranno sicurezza ed efficacia, tenendo conto anche del farmaco di riferimento. Deve essere approvato dalle autorità prima della commercializzazione. Può essere richiesto un aggiornamento durante il ciclo di vita del farmaco biologico qualora vengano apportati importanti cambiamenti nei processi produttivi o modifiche a livello della formulazione in grado di influenzare l'efficacia e la sicurezza del farmaco.

Monitoraggio addizionale

La Direttiva stabilisce che i medicinali biologici e biosimilari siano considerati prioritari per la farmacovigilanza e inseriti nell'elenco dei farmaci sottoposti a monitoraggio addizionale. Questi medicinali sono identificabili attraverso il triangolo nero capovolto(▼), riportato nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto(RCP) e nel Foglio Illustrativo(FI), con l'obiettivo di incoraggiare gli operatori sanitari e i pazienti a segnalare eventuali sospette reazioni avverse. Il monitoraggio addizionale ha una durata minima di cinque anni e può proseguire oltre tale periodo, finché permangono le condizioni che ne hanno determinato l'introduzione.

Studi post-autorizzativi

L'autorizzazione all'immissione in commercio può essere subordinata a studi di sicurezza (PASS) e/o di efficacia (PAES). Gli studi PASS identificano, caratterizzano e quantificano un rischio per la sicurezza, oppure confermano il profilo di sicurezza o misurano l'efficacia delle misure di gestione del rischio. Vi rientrano i fenomeni di immunogenicità, un problema di sicurezza essenziale per qualsiasi biologico, gestito obbligatoriamente nell'EU-RMP. Gli studi PAES servono invece a confermare l'efficacia quando restano incertezze che si possono chiarire solo dopo la commercializzazione.

Come segnalare in RNF?

Agenzia Italiana del Farmaco

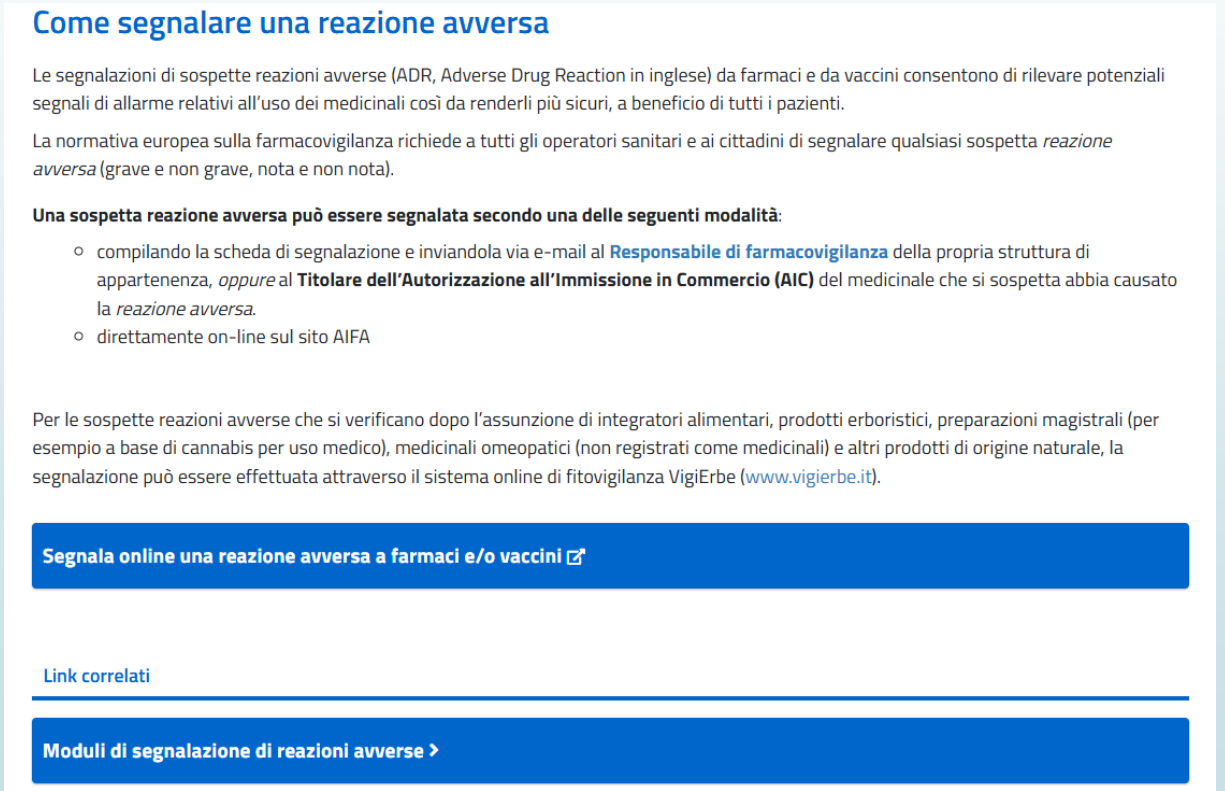
Link: https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse

Requisiti minimi

1. un segnalatore identificabile
2. un paziente identificabile
3. una o più reazioni avverse
4. uno o più medicinali sospetti

Informazioni richieste per segnalazioni da biologici

- Denominazione del prodotto medicinale
- Lotto del prodotto medicinale
- Anticorpi anti-farmaco (ADA), **in caso di mancata o ridotta efficacia terapeutica** all'interno del campo "Eventuali esami di laboratorio rilevanti per l'ADR".



Come segnalare una reazione avversa

Le segnalazioni di sospette reazioni avverse (ADR, Adverse Drug Reaction in inglese) da farmaci e da vaccini consentono di rilevare potenziali segnali di allarme relativi all'uso dei medicinali così da renderli più sicuri, a beneficio di tutti i pazienti.

La normativa europea sulla farmacovigilanza richiede a tutti gli operatori sanitari e ai cittadini di segnalare qualsiasi sospetta *reazione avversa* (grave e non grave, nota e non nota).

Una sospetta reazione avversa può essere segnalata secondo una delle seguenti modalità:

- compilando la scheda di segnalazione e inviandola via e-mail al **Responsabile di farmacovigilanza** della propria struttura di appartenenza, *oppure* al **Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio (AIC)** del medicinale che si sospetta abbia causato la *reazione avversa*.
- direttamente on-line sul sito AIFA

Per le sospette reazioni avverse che si verificano dopo l'assunzione di integratori alimentari, prodotti erboristici, preparazioni magistrali (per esempio a base di cannabis per uso medico), medicinali omeopatici (non registrati come medicinali) e altri prodotti di origine naturale, la segnalazione può essere effettuata attraverso il sistema online di fitovigilanza VigiErbe (www.vigierbe.it).

Segnala online una reazione avversa a farmaci e/o vaccini

Link correlati

Moduli di segnalazione di reazioni avverse ›

Therapeutic applications of biosimilar monoclonal antibodies: Systematic review of the efficacy, safety, and immunogenicity in autoimmune disorders

Seyedeh Zohreh Mirjalili 1, Reyhaneh Sabourian 1, Mona Sadeghalvad 2, Nima Rezaei. Int Immunopharmacol. 2021 Dec;101(Pt B):108305. doi: 10.1016/j.intimp.2021.108305. Epub 2021 Nov 3. PMID: 34741996

Contesto e razionale dello studio

Contesto

Gli anticorpi monoclonali biosimilari rappresentano un'alternativa ai farmaci biologici originatori, con il potenziale di ridurre i costi e ampliare l'accesso alle terapie per le malattie autoimmuni.

Razionale dello studio

È necessario verificare che i biosimilari presentino efficacia e sicurezza comparabili agli originatori e che non determinino differenze rilevanti nell'immunogenicità.

Metodi

Gli autori hanno condotto una revisione sistematica della letteratura scientifica relativa all'impiego degli anticorpi monoclonali biosimilari nelle malattie autoimmuni.
La ricerca bibliografica ha interessato le banche dati PubMed, Scopus, EMBASE e Cochrane Library, considerando il periodo compreso tra il 1° gennaio 2010 e il 30 giugno 2021.
Sono stati analizzati studi clinici relativi a efficacia, eventi avversi e immunogenicità dei biosimilari rispetto agli originatori. La revisione riguarda anticorpi monoclonali biosimilari impiegati nelle malattie autoimmuni.

OBIETTIVI

Valutare la comparabilità di **efficacia e sicurezza** tra anticorpi monoclonali biosimilari e rispettivi farmaci di riferimento nelle malattie autoimmuni.



Esaminare l'immunogenicità dei biosimilari attraverso la produzione di anticorpi anti-farmaco (anti-drug antibodies, ADA) e anticorpi neutralizzanti (neutralizing antibodies, nAb).

Metodi e selezione degli studi

Criteri di ammissibilità e selezione per lo studio

Sono stati considerati studi clinici randomizzati controllati che valutavano almeno uno dei seguenti aspetti:

- Efficacia terapeutica.
- Sicurezza.
- Immunogenicità.

Non sono state imposte restrizioni in merito a età, sesso, dimensione del campione e durata dello studio.

Non sono state inoltre applicate restrizioni geografiche o linguistiche.

489

record identificati (483 banche dati + 6 altre fonti)

326

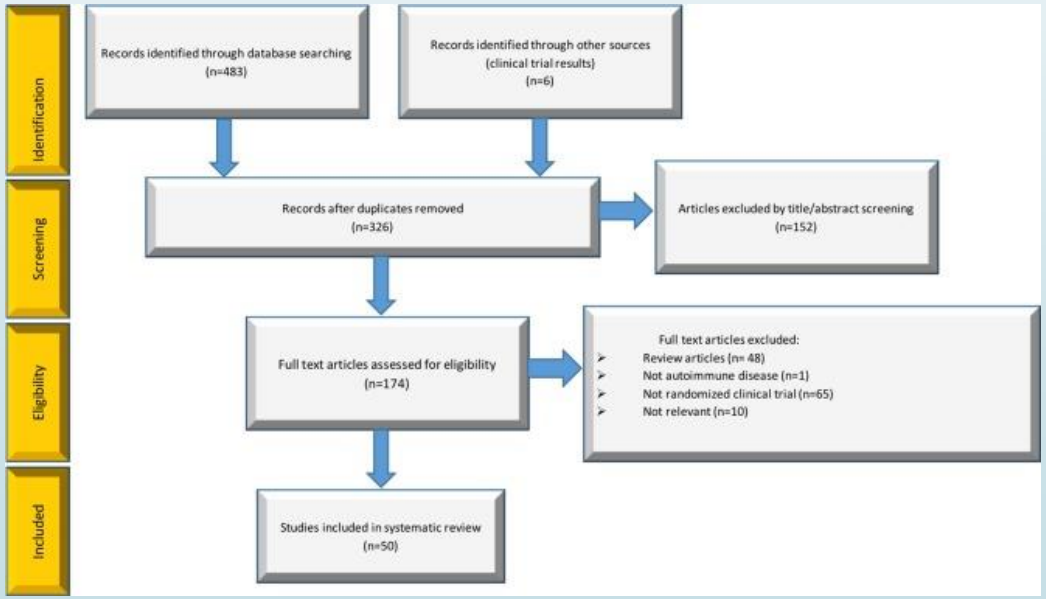
dopo rimozione dei duplicati (152 esclusi per titolo/abstract)

174

testi integrali valutati

50

articoli inclusi nella revisione



Mirjalili SZ, Sabourian R, Sadeghalvad M, Rezaei N. Therapeutic applications of biosimilar monoclonal antibodies: Systematic review of the efficacy, safety, and immunogenicity in autoimmune disorders. Int Immunopharmacol. 2021 Dec;101(Pt B):108305. doi: 10.1016/j.intimp.2021.108305. Epub 2021 Nov 3. PMID: 34741996.

Risultati

Dalla farmacovigilanza alla pratica clinica



01	**Efficacia terapeutica, profilo di sicurezza e immunogenicità comparabili**	Le evidenze analizzate nella revisione indicano risultati generalmente comparabili tra anticorpi monoclonali biosimilari e rispettivi medicinali di riferimento in termini di efficacia, sicurezza e immunogenicità, suggerendo che l'utilizzo dei biosimilari possa garantire benefici terapeutici paragonabili a quelli dei farmaci originatori.
02	**Intercambiabilità e switch**	Le evidenze disponibili sono complessivamente rassicuranti e indicano che lo switch in molti casi non comporta variazioni clinicamente significative dell'efficacia o del profilo di sicurezza. Tuttavia, è necessario considerare le caratteristiche del singolo farmaco e della patologia trattata.
03	**Necessità di monitoraggio a lungo termine**	La somiglianza tra biosimilare e farmaco di riferimento non elimina la necessità di studi clinici adeguati e di una farmacovigilanza rigorosa dopo l'autorizzazione all'immissione in commercio. La valutazione dell'immunogenicità è particolarmente importante poiché le risposte immunitarie possono variare in funzione del prodotto, del processo produttivo e delle caratteristiche del paziente.
04	**Farmacoeconomia**	La disponibilità dei biosimilari può favorire una riduzione della spesa sanitaria e consentire di accedere alle terapie biologiche a un numero maggiore di pazienti, mantenendo standard elevati di qualità, efficacia e sicurezza.

Mirjalili SZ, Sabourian R, Sadeghalvad M, Rezaei N. Therapeutic applications of biosimilar monoclonal antibodies: Systematic review of the efficacy, safety, and immunogenicity in autoimmune disorders. Int Immunopharmacol. 2021 Dec;101(Pt B):108305. doi: 10.1016/j.intimp.2021.108305. Epub 2021 Nov 3. PMID: 34741996.

Characteristics of Clinical Trials Evaluating Biosimilars in the Treatment of Cancer A Systematic Review and Meta-analysis

Doni Bloomfield, JD; Elvira D'Andrea, MD, MPH; Sarosh Nagar et al. JAMA Oncol. 2022;8(4):537–545. doi:10.1001/jamaoncol.2021.7230

Contesto e razionale dello studio

Contesto

Lo studio si inserisce nel contesto dello sviluppo e dell'impiego dei biosimilari in oncologia, in un periodo in cui questi farmaci rappresentavano un'opportunità per contenere i costi delle terapie biologiche e favorire una maggiore concorrenza sul mercato.

Razionale dello studio

L'elevato costo dei farmaci biologici ha favorito lo sviluppo dei biosimilari, potenzialmente in grado di ridurre la spesa sanitaria e migliorare l'accesso alle cure. Tuttavia, è importante verificare la solidità delle evidenze cliniche disponibili e la comparabilità dell'efficacia dei biosimilari rispetto ai farmaci originatori.

Disegno della ricerca

È stata effettuata una ricerca sistematica di articoli e abstract pubblicati in Embase, PubMed/MEDLINE e ClinicalTrials.gov. Da ciascuno studio sono state estratte le stime dei risultati e le caratteristiche dello studio. Tra gli studi sull'efficacia dei biosimilari, sono state eseguite meta-analisi a effetti casuali per ciascun sottogruppo di risultati molecolari relativi al tipo di cancro, calcolando le stime relative aggregate e gli intervalli di confidenza al 95%.

OBIETTIVI

Analizzare il disegno degli studi di **efficacia** dei biosimilari oncologici rispetto agli studi clinici pivotal del farmaco di riferimento e fornire stime riassuntive del rapporto di rischio per ciascun sottogruppo di farmaci oncologici.



Metodi e selezione degli studi

Criteri di ammissibilità e selezione per lo studio

Sono stati analizzati 31 studi clinici sui biosimilari oncologici, comprendenti complessivamente 12.310 pazienti.
Gli studi riguardavano i biosimilari di tre medicinali biologici di riferimento trastuzumab, bevacizumab, rituximab.
Per il confronto metodologico sono stati considerati sei studi pivotal dei rispettivi originatori, comprendenti complessivamente 1.811 pazienti.

Le caratteristiche dello studio, come la dimensione della popolazione, il mascheramento e la randomizzazione, sono state confrontate tra gli studi sui biosimilari e quelli sui farmaci di riferimento. Sono state raccolte stime del rapporto di rischio per la variazione relativa delle misure surrogate (ad esempio, la sopravvivenza libera da progressione) per i biosimilari e i loro prodotti di riferimento.

31 → **12.310**

Studi di farmaci biosimilari oncologici — Pazienti

6 → **1811**

Studi di farmaci originator — Pazienti

Nel dettaglio, gli studi sui biosimilari presentavano una numerosità media di 397 pazienti, rispetto ai 302 degli studi pivotal degli originatori; inoltre, tutti i 31 studi sui biosimilari erano studi clinici randomizzati e l'84% era in doppio cieco, in confronto rispettivamente al 50% e al 17% degli studi pivotal degli originatori.
In tutti e sette i sottogruppi analizzati, non sono emerse differenze statisticamente significative negli endpoint surrogati di efficacia i risultati di efficacia dei biosimilari rispetto ai farmaci di riferimento.

Bloomfield D, D'Andrea E, Nagar S, Kesselheim A. Characteristics of Clinical Trials Evaluating Biosimilars in the Treatment of Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA Oncol. 2022;8(4):537–545. doi:10.1001/jamaoncol.2021.7230

Risultati

Dalla farmacovigilanza alla pratica clinica

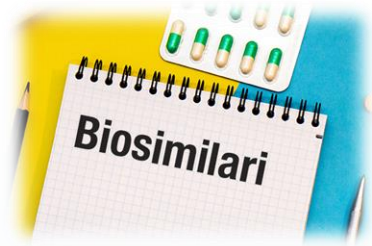


01	**Efficacia terapeutica comparabile**	Lo studio ha evidenziato che i biosimilari bevacizumab, trastuzumab e rituximab presentano un'efficacia comparabile a quella dei rispettivi farmaci biologici originatori nei contesti oncologici analizzati.
02	**Differenze metodologiche negli studi clinici**	Gli studi clinici sui biosimilari hanno mostrato caratteristiche metodologiche rigorose, con un maggiore ricorso alla randomizzazione e alla cecità rispetto agli studi pivotal degli originatori.
03	**Riduzione dei costi e maggiore accessibilità**	I biosimilari rappresentano una potenziale opportunità per ridurre la spesa farmaceutica e favorire l'accesso alle terapie oncologiche, anche se questo aspetto non è stato valutato direttamente dalla meta-analisi.
04	**Limiti dello studio**	Gli studi in esame si concentrano prevalentemente su esiti surrogati di efficacia e riguardano soltanto tre farmaci (bevacizumab, trastuzumab e rituximab), limitando la generalizzazione dei risultati.

Bloomfield D, D'Andrea E, Nagar S, Kesselheim A. Characteristics of Clinical Trials Evaluating Biosimilars in the Treatment of Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA Oncol. 2022;8(4):537–545. doi:10.1001/jamaoncol.2021.7230

Conclusioni

Biosimilari e farmacovigilanza



Tracciabilità del prodotto

Per le segnalazioni di sospetta reazione avversa derivanti da medicinali biologici è importante riportare il numero di lotto del biologico indicato come sospetto

Segnalazione delle sospette ADR

La segnalazione delle sospette reazioni avverse è uno strumento fondamentale per il monitoraggio continuo del profilo beneficio/rischio dei medicinali nelle reali condizioni di impiego.

Immunogenicità

La formazione di anticorpi anti-farmaco e, in alcuni casi, neutralizzanti è un aspetto rilevante per i biologici; va interpretata considerando molecola, prodotto, paziente e contesto clinico.

Limiti dei dati spontanei

Le segnalazioni spontanee aiutano a individuare possibili segnali, ma sono soggette a sottosegnalazione, confondimento e non implicano di per sè l'esistenza di una relazione causale.



CENTRO REGIONALE DI FARMACOVIGILANZA - ABRUZZO

Ruolo			
Responsabile	Ilenia Senesi	0861. 888550	ilenia.senesi@aslteramo.it
Deputy Responsabile	Ilaria Di Cesare	0861.429244	ilaria.dicesare@aslteramo.it
Farmacista	Sabrina Capodifoglio	0861.888525	sabrina.capodifoglio@aslteramo.it
Farmacista	Daniele De Santis	0861.888357	daniele.desantis@aslteramo.it
Farmacista	Benedetta Starinieri	0861.888522	benedetta.starinieri@aslteramo.it
	CRFV		crfv@aslteramo.it