

## Relazione Borsa SIF-Assogenerici, 2015

Progetto di ricerca interregionale di Farmacovigilanza  
SIF-Assogenerici

### **Impatto dei provvedimenti regolatori regionali sulla segnalazione di reazioni avverse da farmaci biosimilari e bioequivalenti**

L'attuale legislazione, internazionale e nazionale, consente alle aziende farmaceutiche di richiedere l'autorizzazione all'immissione in commercio (AIC) di medicinali contenenti lo stesso principio attivo di specialità medicinali a brevetto scaduto (denominate "originatori" o "branded").

Per i farmaci ottenuti per sintesi chimica la copia generica deve dimostrare di essere bioequivalente rispetto all'originatore; tale *bioequivalenza* va dimostrata attraverso studi di farmacocinetica che valutino AUC,  $C_{max}$  e  $T_{max}$ .

Per un biosimilare che rappresenta una nuova versione di un farmaco biotecnologico a brevetto scaduto, è invece necessario fornire alle autorità regolatorie competenti (in Europa l'EMA), prove di comparabilità rispetto all'originatore, sia in termini di sicurezza sia di efficacia, attraverso studi clinici *ad hoc*.

Come è noto i farmaci bioequivalenti, così come i biosimilari, costano decisamente meno dei corrispondenti farmaci originatori. L'ingresso di tali farmaci nel mercato rappresenta pertanto un'importante opportunità per il contenimento della spesa farmaceutica e, di conseguenza, per la sostenibilità della sanità pubblica.

Non stupisce, quindi, che le Autorità Sanitarie italiane abbiano negli anni cercato di favorire il consumo dei farmaci bioequivalenti e biosimilari a carico del sistema sanitario.

Nonostante ciò, sussistono tutt'oggi significative resistenze al loro utilizzo da parte della comunità medica e conseguentemente dai pazienti, dovute, da un lato, a una non completa informazione sul processo normativo di approvazione, sulle linee guida di utilizzo e sulla loro interpretazione, dall'altra, a timori su una presunta maggiore tossicità e minore efficacia rispetto ai farmaci originatori.

Tali resistenze sono responsabili del ridotto consumo dei farmaci bioequivalenti/biosimilari a livello italiano, rispetto ai principali paesi europei, quali UK, Germania, Francia. Esistono, inoltre, notevoli differenze anche nei consumi regionali di questi farmaci, maggiormente utilizzati in alcune regioni (es. Lombardia, Toscana e Veneto) e meno in altre (es. Campania e Sicilia).

Allo scopo di incentivare l'uso di farmaci a brevetto scaduto, negli anni diverse Regioni italiane hanno emanato una serie provvedimenti regolatori. Alcuni di essi si limitano a fissare delle percentuali di utilizzo, altri - in particolare per i biosimilari - richiedono ai prescrittori la compilazione di schede per motivare il mancato utilizzo dei farmaci a minore costo. Questi ultimi provvedimenti potrebbero avere determinato, anche se involontariamente, un incremento nel tasso di segnalazione di ADR a carico dei farmaci a brevetto scaduto, come sottolineato da una nota AIFA del 17 settembre del 2014.

### **Obiettivi**

Il progetto verrà condotto in 5 Regioni italiane: Campania, Lombardia, Toscana, Sicilia e Veneto ed avrà una durata complessiva di 12 mesi.

**L'obiettivo primario** è quello di verificare se i provvedimenti regolatori adottati a livello regionale possono avere influito sul tasso di segnalazione di reazioni avverse da farmaci biosimilari e bioequivalenti.

**Obiettivi secondari comprendono:** **i)** la valutazione dei profili di tollerabilità dei farmaci biosimilari e bioequivalenti confrontandoli con i corrispondenti farmaci originatori; **ii)** la verifica dei segnali di farmacovigilanza per biosimilari e bioequivalenti; **iii)** la valutazione dell'andamento nel tempo dei consumi dei farmaci biosimilari e bioequivalenti.

### **Metodologia e fasi del progetto**

**LA PRIMA FASE DEL PROGETTO** ha previsto la raccolta sistematica di tutti i provvedimenti regolatori adottati nel tempo nelle Regione Lombardia allo scopo di evidenziare quali potrebbero teoricamente avere inciso sulla segnalazione di reazioni avverse da farmaci biosimilari e bioequivalenti.

Le Delibere Regionali e i vari orientamenti in tema di bioequivalenti e biosimilari dettati dalla Regione Lombardia alle Aziende Sanitarie (sotto forma di obiettivi di budget e suddivisi in farmaceutica territoriale e ospedaliera) recuperate nell'ambito del progetto sono i seguenti:

#### **DGR IX/ 4334 26/10/2012**

##### **– FARMACEUTICA TERRITORIALE**

In materia di disposizioni nazionali di governo della spesa sanitaria per il settore farmaceutico si richiama l'articolo 15, commi 1, 2 e 3 della legge 7 agosto 2012 n.135.

Alla luce di quanto disposto a livello nazionale, in attesa del nuovo metodo di remunerazione della filiera distributiva che dovrà essere approvato entro il 2013 ai sensi di quanto disposto dall'articolo 15 comma 2 della legge n. 135/2012, per l'anno 2013 l'obiettivo per la spesa farmaceutica territoriale, comprensivo sia di farmaceutica convenzionata sia di doppio canale, verrà definito per ogni ASL tenendo conto sia dell'effetto delle manovre nazionali sui prezzi e promozione dei farmaci equivalenti sia delle azioni messe in campo sullo stesso tema dalle ASL nel corso del 2012. L'eventuale risparmio rispetto all'obiettivo definito nei decreti di assegnazione 2013 sarà da considerarsi obbligatoriamente, per un importo pari all'80%, come quota di risorse disponibile per le necessità complessive del sistema secondo le indicazioni della DG Sanità, il rimanente 20% potrà essere utilizzato dalle ASL per specifiche progettualità di assistenza territoriale non consolidabili negli anni successivi.

Al fine di rispettare i vincoli di risorse stabiliti dalla normativa nazionale rappresenta obiettivo prioritario per l'anno 2013 la promozione sul territorio della prescrizione di farmaci a brevetto scaduto (equivalenti).

In tale ottica e in evoluzione a quanto disposto dalla DGR n. 10804/2009, per l'anno 2013 la Direzione Generale Sanità individuerà, per le categorie terapeutica equivalente, cioè le categorie ATC al quarto livello comprendenti specialità medicinali a base di principi attivi non coperti da brevetto per le quali, essendo inserite nelle liste di trasparenza, sono disponibili prodotti equivalenti, un mix ottimale tra i principi attivi.

A tale piano di governo parteciperanno anche gli erogatori di ricovero e cura – pubblici e privati - dell'ambito territoriale, che dovranno condividere con le ASL i Percorsi Diagnostico-Terapeutici ed il prontuario farmaceutico alla dimissione.

Si conferma inoltre, come obiettivo vincolante sia per le ASL che per le AO/Fondazioni, l'inserimento nei prontuari aggiornati alla dimissione di AO/Fondazioni, condivisi con le ASL, l'uso e la prescrizione alla dimissione dei farmaci biosimilari a pazienti di nuova diagnosi ("drug naive").

##### **FARMACEUTICA OSPEDALIERA**

E' obiettivo prioritario per l'anno 2013 l'aggiornamento dei prontuari ospedalieri delle AO/Fondazioni condivisi con le ASL, che dovranno essere coerenti con le regole prescrittive territoriali in un'ottica di promozione dell'uso e della prescrizione dei farmaci equivalenti.

#### **DGR IX/3976 6/08/2012**

##### **– FARMACEUTICA TERRITORIALE**

Alla luce di quanto disposto dalla normativa nazionale e tenuto conto dei farmaci che nel corso dell'anno 2012 hanno perso il brevetto, si dispone di integrare e aggiornare i contenuti di cui all'allegato 12 della DGR n. IX/2633 del 6 dicembre 2011:

o aggiornando le soglie di obiettivo vincolante per le singole ASL (vedi tabella seguente), in termini di:

- percentuale di spesa di farmaco a brevetto scaduto sul totale della spesa lorda, al fine di raggiungere l'obiettivo medio regionale del 42%, a costanza di prescrizioni;

- percentuale di DDD di farmaci a brevetto scaduto sul totale delle DDD prescritte, al fine di raggiungere l'obiettivo medio regionale del 65%, a costanza di prescrizioni.

ASL	Percentuale consumo (DDD) x Equivalenti - gennaio-maggio 2012	Percentuale consumo (DDD) x Equiv NUOVO OBIETTIVO ANNO 2012	Percentuale spesa x Equiv. gennaio-maggio 2012	Percentuale spesa x Equiv. NUOVO OBIETTIVO 2012
01 - A.S.L. Bergamo	61%	64%	38%	42%
02 - A.S.L. Brescia	62%	67%	38%	43%
03 - A.S.L. Como	60%	64%	39%	42%
04 - A.S.L. Cremona	61%	65%	39%	44%
05 - A.S.L. Lecco	62%	66%	39%	44%
06 - A.S.L. Lodi	60%	64%	36%	41%
07 - A.S.L. Mantova	61%	65%	40%	44%
08 - A.S.L. Milano	59%	64%	34%	40%
09 - A.S.L. Milano 1	60%	65%	38%	42%
10 - A.S.L. Milano 2	61%	65%	36%	41%
11 - A.S.L. Monza Brianza	61%	66%	37%	41%
12 - A.S.L. 12 - Pavia	62%	67%	39%	44%
13 - A.S.L. 13 - Sondrio	59%	62%	37%	41%
14 - A.S.L. 14 - Varese	59%	63%	36%	41%
15 - A.S.L. Valcamonica	62%	66%	39%	44%
<b>REGIONE</b>	<b>60%</b>	<b>65%</b>	<b>37%</b>	<b>42%</b>

confermando, come obiettivo vincolante sia per le ASL che per le AO/Fondazioni, l'inserimento nei prontuari aggiornati alla dimissione di AO/Fondazioni, condivisi con le ASL, l'uso e la prescrizione alla dimissione dei farmaci biosimilari a pazienti di nuova diagnosi ("drug naive") in particolare nell'area della nefrologia, ematologia, endocrinologia e oncologia. Per il raggiungimento dell'obiettivo dovranno essere attivati specifici percorsi di informazione e verifica interni a ciascuna struttura, anche d'intesa con la ASL.

#### **DGR X/2989 23/12/14**

##### **– PROMOZIONE PRESCRIZIONE FARMACI EQUIVALENTI E BIOSIMILARI**

"Al fine di rispettare i vincoli di risorse stabiliti dalla normativa nazionale e gli obiettivi economici assegnati a ciascuna ASL per la farmaceutica territoriale, rappresenta obiettivo prioritario per l'anno 2015 la promozione sul territorio della prescrizione di farmaci a brevetto scaduto sia di natura chimica (farmaci equivalenti) che di natura biotecnologica (farmaci biosimilari), a tale obiettivo devono concorrere anche le strutture ospedaliere che con la parte specialistica "inducono" la prescrizione sul territorio."

La Direzione Generale Salute, d'intesa con gli operatori delle ASL e AO, dovrà individuare entro il 31.01.2015:

- Per le ASL, relativamente a specifiche categorie di farmaci comprendenti specialità medicinali a base di principi attivi non coperti da brevetto per le quali, essendo inserite nelle liste di trasparenza, sono disponibili prodotti equivalenti, un mix ottimale tra i principi attivi, al fine di raggiungere entro dicembre 2015 come obiettivo medio regionale il 82% in termini di percentuale di DDD di farmaci a brevetto scaduto sul totale delle DDD prescritte, a costanza di prescrizioni.
- Per le AO, IRCCS pubblici, privati e case di cura convenzionate a contratto, relativamente a specifiche categorie di farmaci comprendenti specialità medicinali a base di principi attivi non coperti da brevetto (ATC :C08, C09, C10, M01, M05, J01, B03, L03, H01, L04) in condivisione con le ASL ed in coerenza con le regole prescrittive ed i profili di costo territoriali, in un'ottica di promozione dell'uso e della prescrizione dei

farmaci a brevetto scaduto anche di origine biotecnologica, l'aggiornamento dei prontuari ospedalieri, sia per la parte di medicinali che contribuiscono ad un'induzione territoriale che per la parte ospedaliera, dovrà avvenire entro il primo semestre 2015.

Si confermano, come obiettivi vincolanti sia per le ASL che per AO/Fondazioni, per l'anno 2015:

- la prosecuzione delle iniziative attivate negli anni precedenti sui farmaci equivalenti di cui alla DGR n. 2633/2011 e ss.mm.ii;
- la programmazione e realizzazione di almeno un evento formativo, rivolto ai Medici di Medicina Generale e ai prescrittori delle strutture di ricovero e cura accreditate, coinvolgendo attivamente le direzioni sanitarie e i servizi farmaceutici ospedalieri, al fine di diffondere e promuovere gli strumenti di governo clinico condivisi tra ASL e strutture ospedaliere, tra cui i prontuari alle dimissioni. Nel medesimo corso, una particolare attenzione dovrà essere riservata alla promozione d'uso dei farmaci a brevetto scaduto anche nel campo dei farmaci biotecnologici;
- lo strumento di analisi e monitoraggio, condiviso con gli operatori delle ASL e ad essi disponibile che individua, per alcune categorie terapeutiche al IV livello ATC che comprendono specialità medicinali a base di principi attivi non coperti da brevetto per i quali sono disponibili prodotti equivalenti, un mix ottimale tra i principi attivi individuato sulla base della migliore performance assunta quale benchmark di riferimento, partendo dai dati di ottobre 2012 nelle singole ASL della Regione Lombardia per ciascuna delle categorie terapeutiche selezionate."

#### **DGR X/3993 04/08/15**

##### **– PROMOZIONE DELLA PRESCRIZIONE DI FARMACI EQUIVALENTI**

Si richiama quanto indicato dalla dgr n. X/2989 del 23/12/2014, che dispone che "al fine di rispettare i vincoli di risorse stabiliti dalla normativa nazionale e gli obiettivi economici assegnati a ciascuna ASL per la farmaceutica territoriale, rappresenta obiettivo prioritario per l'anno 2015 la promozione sul territorio della prescrizione di farmaci a brevetto scaduto (farmaci equivalenti)....., a tale obiettivo devono concorrere anche le strutture ospedaliere che con la parte specialistica "inducono" la prescrizione sul territorio.

Per le ASL, relativamente a specifiche categorie di farmaci comprendenti specialità medicinali a base di principi attivi non coperti da brevetto per le quali, essendo inserite nelle liste di trasparenza, sono disponibili prodotti equivalenti, un mix ottimale tra i principi attivi, al fine di raggiungere entro dicembre 2015 come obiettivo medio regionale il 82% in termini di percentuale di DDD di farmaci a brevetto scaduto sul totale delle DDD prescritte, a costanza di prescrizioni".

Sulla base di dati derivanti dall'analisi e dal monitoraggio condiviso con gli operatori delle ASL, che sono inviati mensilmente alle stesse e con i quali si individua, per alcune categorie terapeutiche al IV livello ATC che comprendono specialità medicinali a base di principi attivi non coperti da brevetto per i quali sono disponibili prodotti equivalenti, si individuano i seguenti obiettivi vincolanti per singola ASL da raggiungere entro dicembre 2015, anche al fine di rispettare l'obiettivo complessivo sui farmaci equivalenti.

##### **Inibitori della HMG CoA reduttasi (Statine), (ATC=C10AA)**

Per gli inibitori della HMG CoA reduttasi (codice ATC=C10AA) erogati tramite le farmacie territoriali, in regime convenzionale, i farmaci a base di molecole non coperte da brevetto, considerato che a giugno 2015 il valore medio regionale è pari al 74% del totale delle DDD del gruppo C10AA, devono rappresentare, su base annua, a livello regionale ed in ogni singola ASL, in termini di unità posologiche erogate, almeno l'80% del totale delle DDD del gruppo C10AA.

##### **Altri antidepressivi, (ATC=N06AX)**

Gli altri antidepressivi, erogati in regime convenzionale, a base di molecole non coperte da brevetto, considerato che a giugno 2015 il valore medio regionale è pari al 55% del totale delle DDD del gruppo N06AX, devono rappresentare su base annua, a livello regionale ed in ogni singola ASL, in termini di unità posologiche erogate, almeno il 65% del totale delle DDD del gruppo N06AX.

##### **Antagonisti dell'angiotensina II non associati (ATC=C09CA)**

Per gli antagonisti dell'angiotensina II non associati (codici ATC=C09CA) erogati in regime convenzionale,

i farmaci a base di molecole non coperte da brevetto, considerato che a giugno 2015 il valore medio regionale è pari all'85% del totale delle DDD del gruppo C09CA, devono rappresentare, su base annua, a livello regionale ed in ogni singola ASL, in termini di unità posologiche erogate, almeno il 92% del totale delle DDD dei gruppi C09CA.

#### **Antagonisti dell'angiotensina II e diuretici (ATC=C09DA)**

Per gli antagonisti dell'angiotensina II e diuretici (codici ATC=C09DA) erogati in regime convenzionale, i farmaci a base di molecole non coperte da brevetto, considerato che a giugno 2015 il valore medio regionale è pari al 82% del totale delle DDD del gruppo C09DA, devono rappresentare, su base annua, a livello regionale ed in ogni singola ASL, in termini di unità posologiche erogate, almeno il 87% del totale delle DDD dei gruppi C09DA.

#### **DELIBERAZIONE N° X / 4702 Seduta del 29/12/2015**

DETERMINAZIONI IN ORDINE ALLA GESTIONE DEL SERVIZIO SOCIOSANITARIO PER L'ESERCIZIO 2016 - (DI CONCERTO CON L'ASSESSORE MELAZZINI)

Si richiamano:

la **DGR X/2989 23/12/14**

la **DGR X/3993 04/08/15**

**LA SECONDA FASE DEL PROGETTO** ha previsto la ricerca delle fonti dei dati di prescrizione per i farmaci oggetto delle ricerche.

La Regione Lombardia è stata coinvolta nella successiva estrapolazione dati, mediante l'utilizzo del database amministrativo delle prescrizione regionali (possibilmente espressi come DDD/1000 abitanti/die) per tutti i biosimilari e corrispondenti originatori presenti sul mercato italiano dal 2006 (anno di commercializzazione del primo biosimilare) al 2015.

Per quanto attiene i bioequivalenti e corrispondenti originatori si è richiesto per gli stessi anni, l'ottenimento dei dati di prescrizione relativi ai "Farmaci agenti sui lipidi (ATC C10A)" generici e *branded*.

Sono state tuttavia riscontrate delle estreme difficoltà nel reperimento dei dati di consumo, verosimilmente a causa del riordino della Sanità in Lombardia.

Sono stati resi disponibili solo i dati relativi alla specifica prescrizione di bioequivalenti e biosimilari appartenenti all'ATC C10A "Farmaci agenti sui lipidi", una delle classi terapeutiche oggetto di numerosi provvedimenti regolatori .

Tutti i provvedimenti regolatori regionali e i dati di prescrizione ottenuti (purtroppo parziali) tramite la regione Lombardia sono stati inviati al Prof. Leone, coordinatore scientifico del progetto per la stesura della relazione finale.