

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.

I farmaci biosimilari sono farmaci biologici/biotecnologici il cui principio attivo è analogo, ma non identico per caratterizzazione e produzione, a quello del medicinale di riferimento. Con il termine biosimilare viene quindi indicato un farmaco simile ad un farmaco biologico/biotecnologico già autorizzato all'immissione in commercio, per il quale sia scaduta la copertura brevettuale e sottoposto al “*comparability exercise*” (procedura sperimentale, regolatoria, per cui il prodotto biosimilare viene confrontato da un punto fisico-chimico, preclinico e clinico con studi di fase III con il farmaco di riferimento).

Nel caso dei farmaci di sintesi chimica il generico deve essere bioequivalente rispetto all'*originatore* tale equivalenza si dimostra attraverso studi di farmacocinetica che valutano AUC, Cmax e Tmax. Pertanto, **biosimilare non è un sinonimo di bioequivalente**.

È chiaro che sia i bioequivalenti che i biosimilari abbiano un costo decisamente inferiore rispetto ai corrispettivi farmaci originatori e, pertanto, il loro ingresso sul mercato rappresenta un'opportunità per il contenimento della spesa farmaceutica e sanitaria. Nonostante tutto, esistono una serie di fattori che influenzano negativamente l'utilizzo di tali farmaci. Nello specifico, il loro scarso utilizzo è dovuto ad un atteggiamento timoroso sulla loro presunta maggiore tossicità e minore efficacia, da parte di una fetta della comunità medica e dei pazienti. Inoltre, esiste una scarsa informazione sui processi normativi di approvazione.

Alla luce di ciò, negli anni, per incentivare la prescrizione di tali farmaci da parte dei medici e l'utilizzo degli stessi, sono stati emanati svariati provvedimenti regionali.

Obiettivi

Il progetto è stato condotto in 5 Regioni italiane: **Campania, Lombardia, Toscana, Sicilia e Veneto**.

L'obiettivo primario si è focalizzato sul verificare come i provvedimenti regolatori adottati a livello regionale possano effettivamente aver influito sul tasso di segnalazioni di ADR di biosimilari/bioequivalenti.

Obiettivi secondari sono stati:

- valutare i profili di tollerabilità dei farmaci biosimilari e bioequivalenti confrontandoli con i corrispettivi originatori;
- verificare l'emergere di segnali di farmacovigilanza;

- valutare l'andamento nel tempo dei consumi dei farmaci biosimilari e bioequivalenti.

Fasi e metodiche del progetto

La prima fase del progetto ha previsto la raccolta sistematica di tutti i provvedimenti regolatori, riguardanti biosimilari e bioequivalenti, adottati nel tempo in Regione Campania.

Nello specifico:

Il **30/11/2009** in Regione Campania è stato emanato il **Decreton. 15** al fine di attuare un piano di contenimento della spesa farmaceutica ospedaliera. In particolare, sono stati adottati interventi finalizzati al miglioramento dell'appropriatezza di uso del farmaco in ambito ospedaliero, nonché alla riduzione della spesa delle classi farmaceutiche che maggiormente si discostano dalle media nazionale; inoltre, sono stati adottati interventi al fine di incentivare l'utilizzo di farmacibiosimilari, ossia, farmaci in grado di garantire la stessa efficacia terapeutica ma a condizioni economiche più vantaggiose per il Sistema Sanitario Regionale (SSR).

In accordo con tale decreto, si stabilisce che tutti i medici prescrittori, all'atto della prescrizione di farmaci biologici, sono tenuti a prediligere i farmaci biosimilari, a parità di indicazione terapeutica e modalità di somministrazione dei biologici stessi, con un obiettivo di risparmio medio per costo terapia del 40% (punto 3 Decreto 15/2009).

In particolare, i medici sono tenuti a:

- motivare una diversa scelta terapeutica verso l'originator rispetto al biosimilare con apposita scheda/paziente, da trasmettere, mensilmente e on-line, al Nucleo di controllo appropriatezza;
- precisare che al paziente, in caso di non sufficiente risposta terapeutica, adeguatamente documentata o di manifesta intolleranza al biosimilare, va, comunque, garantito il ricorso al farmaco biologico originator;
- di stabilire che nelle Aziende Sanitarie dovrà essere monitorato l'utilizzo dei farmaci con brevetto scaduto e biosimilari, con obiettivi di crescita del loro impiego, a parità di dati epidemiologici, che consenta un abbassamento del costo di terapia per paziente trattato.

Tale monitoraggio deve essere effettuato per tutti i farmaci il cui brevetto è scaduto nei 12 mesi precedenti l'adozione del presente provvedimento.

In data 26 Aprile 2010, in Regione Campania, con delibera del Consiglio dei Ministri, il Commissario ad acta per il risanamento del servizio sanitario regionale è stato incaricato di dare attuazione al Piano di rientro dei disavanzi. In particolare, tra gli interventi previsti è stata disposta la “razionalizzazione della spesa farmaceutica convenzionata”(Decreto Commissariale n. 44 del 14/7/2010).

Considerato che, in regione Campania, nei primi mesi del 2010, è stato evidenziato un andamento della spesa farmaceutica totale non allineato rispetto ai tetti di spesa previsti dalla normativa vigente e che, dai dati **IMS SFERA**, emerge che nel primo quadrimestre del 2010, la Campania ha avuto un tasso di incremento della prescrizione del farmaco a brevetto scaduto inferiore di circa il 50% rispetto alla media nazionale, in merito ai farmaci biosimilari, è stato decretato:

- il piano di programmazione di iniziative e di procedure di informazione e formazione dei medici prescrittori interessati all' utilizzo di tali farmaci;
- quanto già stabilito al punto 3 del Decreto n. 15 del 30.11.2009;
- **l'obbligo di prescrizione di farmaci biosimilari per i pazienti naive**, ovvero, pazienti mai trattati, così come l'obbligo di motivare la diversa scelta terapeutica da parte del medico prescrittore. Nel prosieguo di terapia, invece, è ad esclusivo giudizio del clinico la valutazione per l'utilizzo o meno del farmaco biosimilare. In entrambe i casi, essendo il farmaco biosimilare rispondente ai requisiti di sicurezza ed efficacia, non va richiesto alcun consenso informato del paziente”;
- l'obbligo di redigere per il paziente naive una relativa scheda al fine di motivare la diversa scelta terapeutica;

- la responsabilità dei direttori sanitari e dei responsabili dei centri prescrittori per le prescrizioni farmaceutiche fuori dalle indicazioni previste dal decreto di AIC del farmaco e, relativamente ai farmaci biosimilari, per il mancato conseguimento degli obiettivi di risparmio nei confronti del paziente naive;
- di dare mandato al Settore Farmaceutico dell'Assessorato alla Sanità di predisporre iniziative finalizzate alla costituzione di un osservatorio della spesa farmaceutica, per la gestione del flusso informativo globale allo scopo di individuare i più utili indicatori farmacoeconomici, a partire dalle classi di farmaci maggiormente incidenti sulla spesa, tra cui le eritropoietine e i farmaci oncologici.

Preso atto del consumo dei farmaci biosimilari nel corso nel 2011 e valutate le esigenze di migliorare il rispetto dell'appropriatezza nell'uso di tali farmaci e di contenimento della spesa, con **Decreto n. 34 del 20/3/2012**, si ribadisce che:

- tutti i medici prescrittori, all'atto della prescrizione di farmaci biologici, dovranno **prediligere i farmaci biosimilari**, a parità di indicazioni terapeutiche e modalità di somministrazione dei farmaci biologici stessi. I medici prescrittori motiveranno la diversa scelta terapeutica con apposita scheda/paziente, da allegare alla richiesta e da trasmettere on line, mensilmente, al Nucleo di controllo della appropriatezza (punto 3 del DCA n. 15 del 30/11/2009). Tale scheda/paziente, non va compilata nei casi in cui il medico prescrittore ritenga che per l'appropriatezza di trattamento del paziente sia necessario l'impiego di una epoietina che presenti proprietà farmacologiche (farmacocinetica e farmacodinamica) diverse rispetto alle proprietà di eritropoietine appartenenti alla classe ATC B03XA0. La scheda/paziente, inoltre, non va compilata per quei farmaci biologici della stessa categoria ATC di quinto livello che abbiano ridotto il prezzo rispetto a quello vigente alla data di emanazione dei decreti commissariali n. 15

del 30/11/2009 e n. 44 del 14/7/2010, consentendo il conseguimento del risparmio previsto, del 40%;

- nei confronti dei pazienti naive, a parità di indicazione terapeutica in scheda tecnica, va utilizzato il farmaco biosimilare con costo terapia più basso. In caso di documentata inefficacia terapeutica e/o intolleranza va garantito il ricorso ad altro farmaco biologico;
- entro il 30/4/2012 i nuclei di controllo dell' appropriatezza farmaceutica, in collaborazione con i responsabili del servizio farmaceutico, dovranno accertare l' andamento nel corso del 2011 delle prescrizioni e del consumo di epoietina con proprietà farmacologiche diverse rispetto alle proprietà di eritropoietine appartenenti alla classe ATC B03XA01, con riferimento a ciascun centro prescrittore, ivi compresi tutti i centri prescrittori non pubblici, con particolare riferimento ai centri dialisi, verificando il rispetto dell'obiettivo di cui al punto 3 del DCA 15/2009.

In data **15/3/2013**, con **Decreto n. 27** si sanciscono le misure di incentivazione della prescrizione dei farmaci a brevetto scaduto e dei farmaci biosimilari (**punto3**). In particolare:

- il farmaco biosimilare, con costo di terapia più basso, deve essere utilizzato come prima scelta nei confronti del paziente naive per tutte le indicazioni terapeutiche autorizzate, salvo diverso giudizio clinico. In caso di documentata inefficacia terapeutica e/o intolleranza e/o effetti collaterali va garantito il ricorso ad un altro farmaco biosimilare o al farmaco biologico (originatore);
- qualora il medico prescrittore non ritenga di poter utilizzare sui pazienti naive il farmaco biosimilare al costo più basso, è tenuto contestualmente alla prescrizione del farmaco biologico (originatore), a produrre alla direzione Sanitaria della propria azienda sanitaria pubblica la scheda paziente di cui al DC n.15 del 2009.

Le misure previste costituiscono obiettivi prioritari per i Direttori Generali delle Aziende Sanitarie e la loro attuazione sarà valutata ai fini della conferma o revoca dell'incarico medesimo.

Inoltre, il Decreto 27 stabilisce di assegnare ai Direttori Generali i seguenti obiettivi:

a) in generale, per tutti gli **ATC4** monitorati tramite TS (Tessera Sanitaria), si prevede un allineamento al comportamento prescrittivo osservato nella regione più virtuosa, in termini di propensione alla prescrizione di medicinali con brevetto scaduto e, nel breve periodo, all' ASL più virtuosa a livello Regionale. In particolare, in riferimento alla categoria **ATC4 C10AA – inibitori delle HMG CoA reduttasi – i farmaci a base di principi attivi non coperti da brevetto, devono rappresentare, su base annua, a livello regionale e di ogni Azienda Sanitaria, in termini di confezioni erogate almeno l' 82% del totale delle confezioni erogate.**

A distanza di due anni dall' approvazione del DC n. 27/2013 con **DC n.56 del 29/5/2015** si decreta:

- che al fine di incentivare l' utilizzo di farmaci di pari efficacia terapeutica ma di minor costo, tutti i medici prescrittori debbono prediligere nelle prescrizioni farmaceutiche, nel rispetto delle indicazioni terapeutiche autorizzate, i farmaci con brevetto scaduto, alla stessa maniera di quanto riscontrato tramite Tessera Sanitaria nelle Regioni che fanno maggior uso di tali farmaci, o quantomeno, alla media delle Regioni, ferma restando la facoltà dei medici di prescrivere in scienza e coscienza.

Inoltre, il DC 56 stabilisce che i Direttori generali/Direttori straordinari hanno come obiettivo il controllo dell' appropriatezza prescrittiva e la razionalizzazione della spesa sanitaria. In particolare viene stabilito di conseguire, per tutti i farmaci compresi nel livello di classificazione ATC4 monitorati con il Sistema Tessera Sanitaria entro il 2015 un allineamento al comportamento prescrittivo osservato per il 2014 nell' ASL più virtuosa a livello regionale, in termini di propensione alla prescrizione di medicinali con brevetto scaduto e, nel 2016, al comportamento prescrittivo osservato per il 2014 nella Regione più virtuosa a livello nazionale.

Il decreto 56, in riferimento ai farmaci biologici e/o biosimilari, sottolinea il principio di cui al punto 3.b del decreto 27/2013. Nello specifico, il medico è tenuto a precisare le motivazioni che

spingono a non prescrivere al paziente naive il farmaco a più basso costo nell' ambito delle categorie terapeutiche B03XA01 (eritropoietina), L03AA02 (fattori di crescita granulocitari), H01AC01 (somatotropina). Pertanto, il medico è tenuto a compilare un Modello Unico di prescrizione o MUP, motivando con precisi riferimenti alla letteratura scientifica la presenza di eventi avversi e/o mancata efficacia e/o intolleranza, che devono essere segnalati in ottemperanza alla normativa vigente di Farmacovigilanza. Tale allegato va associato in copia ad una eventuale ricetta SSN, in caso di dispensazione a carico del SSN. Come riportato nel **punto 8e)** del D 56, il farmacista, nel caso in cui la prescrizione non fornisca una valida motivazione per la scelta di un farmaco ad un costo più elevato, è tenuto a richiedere integrazioni, al fine di garantire l' assistenza terapeutica. Qualora il prescrittore non perfezioni la prescrizione con le integrazioni richieste, il farmacista procederà alla dispensazione del farmaco prescritto, informando la propria Direzione Strategica che provvederà a comminare le sanzioni previste dalla normativa vigente.

Per la prescrizione degli inibitori delle HMG CoA reduttasi (categoria ATC4 C10AA), i farmaci a base di principi attivi non coperti da brevetto, devono rappresentare, su base mensile, in termini di consumi in DDD almeno l'82% del totale delle confezioni erogate entro il 31 Dicembre 2015; tale quota, entro il 31 Dicembre 2016 dovrà rappresentare almeno l'85% delle confezioni erogate.

Con riferimento alle categorie ATC: C10AA, C10AB e C10AX (statine e associazioni), si decreta:

- a) che i prescrittori, nel paziente naive, come prima scelta farmacologica, sono tenuti a prediligere farmaci presenti nelle liste di trasparenza dell' AIFA (farmaci a brevetto scaduto);
- b) qualora il medico prescrittore ritenga di iniziare la terapia in un paziente naive con un farmaco con brevetto in corso, dovrà motivare, attraverso il nuovo Modello Unico di prescrizione (allegato n.2) che sostituisce il precedente Modello (DC 114/2013-Allegato A), gli aspetti clinici che rendono necessario l'impiego di un farmaco fuori dalle liste di trasparenza AIFA, ovvero di statine o associazioni (rosuvastatina, ezetimibe, statine in associazioni estemporanee o precostituite) e inviarla al Servizio Farmaceutico della ASL di riferimento;

c) che la prosecuzione della terapia in corso con rosuvastatina o con l'associazione simvastatina-ezetimibe, benchè non rispondente ai criteri della nota 13 attuale, ma riferita ai criteri di eleggibilità della precedente versione, venga consentita qualora il medico, dopo valutazione, ritenga non opportuno operare uno shift verso altra statina. In tali casi, il medico dovrà specificare le motivazioni che rendono necessario il mantenimento della terapia con rosuvastatina, ezetimibe, statine in associazioni estemporanee o precostituite, precisandone il motivo nel Modello Unico di prescrizione.

d) per i pazienti con dislipidemia aterogenica e ipertrigliceridemia, i farmaci di seconda linea da somministrare in associazione alle statine sono i fibrati (fenofibrato).

e) ai fini della dispensazione a carico del SSN, nonché del monitoraggio e controllo dell'appropriatezza prescrittiva, di medicinalia base di rosuvastatina e dell'associazione simvastatina-ezetimibe, il medico prescrittore deve compilare il Modello Unico di prescrizione. Tale allegato, con validità massima di 12 mesi, deve essere associato, in copia, alla ricetta SSN o al promemoria;

f) che è compito delle AA SS LL monitorare, trimestralmente, il Modello Unico di prescrizione e i consumi di rosuvastatina e ezetimibe, in mono somministrazione e in associazione alla simvastatina o ad altre statine;

g) il medico prescrittore e il farmacista che non si attengono alle suddette disposizioni potranno incorrere in sanzioni.

La seconda fase del progetto ha previsto la raccolta di dati di prescrizione (DDD/1000 ab/die) per tutti i biosimilari e corrispondenti originatori presenti sul mercato italiano dal 2006 al 2015.

Per i bioequivalenti e originatori corrispondenti la ricerca è stata incentrata su “Farmaci agenti sui lipidi (ATC C10A)”.

Tutti i provvedimenti regolatori regionali e i dati di prescrizione della Regione Campania sono stati inviati al Prof Roberto Leone, coordinatore scientifico del progetto per la stesura della relazione finale. Inoltre, il coordinatore scientifico ha portato avanti la terza e la quarta fase del progetto

che hanno avuto come obiettivo l'estrazione, dalla RNF, dei report di ADR, provenienti da tutte le Regioni coinvolte, relativi ai biosimilari, bioequivalenti e corrispondenti originatori di cui si sono ottenuti i dati di prescrizione e l'analisi dei dati, espressi sia come RR che PRR.