



USO FARMACOLOGIA - *Responsabile: Prof. Roberto Leone*

WHO REFERENCE CENTRE FOR EDUCATION AND COMMUNICATION IN INTERNATIONAL DRUG MONITORING  
Coordinamento Regionale Unico sul Farmaco – Centro Regionale di Farmacovigilanza  
(D.G.R. n. 1820 dell'11 settembre 2012)

Borgo Roma - P.le L.A. Scuro, 10 - 37134 Verona - Tel. 045 8127451 - 045 812 4904 - Fax 045 8027452 - 045 8124876  
*e-mail: segreteria.farmacologia@ospedaleuniverona.it*

**Progetto di ricerca interregionale di Farmacovigilanza**  
**“Impatto dei provvedimenti regolatori regionali sulla segnalazione di reazioni avverse da farmaci biosimilari e bioequivalenti”**

**RELAZIONE DELLE ATTIVITA' SVOLTE – BORSA SIF-Assogenerici 2015**  
**dott.ssa ANNA COGGIOLA PITTONI**

L'obiettivo primario è stato quello di verificare se i provvedimenti regolatori adottati a livello regionale possano avere influito sul tasso di segnalazione di reazioni avverse da farmaci biosimilari e bioequivalenti. A tal fine, ho seguito sequenzialmente le diverse fasi che erano state definite in sede di programmazione e stesura del progetto.

**I Fase: Dicembre 2015-Marzo 2016**

Durante questa prima fase ho raccolto i provvedimenti regolatori adottati negli ultimi anni dalla Regione Veneto aventi come oggetto i farmaci biosimilari e bioequivalenti; pur essendo la piattaforma online della Regione molto aggiornata e chiara nella navigazione, tale ricerca ha richiesto più tempo del previsto. Ho raccolto, a partire dal 2010, tutte le Direttive, Circolari, Delibere, Pareri e Linee Guida emanate/i.

– Linee guida per l'impiego e l'acquisto di farmaci biosimilari. Parere espresso dalla Commissione Terapeutica del PTORV (Prontuario Terapeutico Ospedaliero Regione Veneto) in data 11.11.2010; i punti fondamentali sono:

- per i pazienti *naive*, il biosimilare va sempre preferito all'originator (qualora il prezzo sia inferiore); in caso contrario, il medico è tenuto, contestualmente alla prescrizione, a produrre alla ASL specifica relazione con le motivazioni della scelta.
- la modalità di distribuzione diretta è preferibile rispetto alla distribuzione per conto o a quella convenzionata in quanto consente di monitorare l'aderenza alle presenti disposizioni già nella fase di erogazione.



UNITÀ OPERATIVA CON SISTEMA QUALITÀ UNI EN ISO 9001:2008 - Certificato n. 194114



USO FARMACOLOGIA - *Responsabile: Prof. Roberto Leone*

WHO REFERENCE CENTRE FOR EDUCATION AND COMMUNICATION IN INTERNATIONAL DRUG MONITORING  
Coordinamento Regionale Unico sul Farmaco – Centro Regionale di Farmacovigilanza  
(D.G.R. n. 1820 dell'11 settembre 2012)

Borgo Roma - P.le L.A. Scuro, 10 - 37134 Verona - Tel. 045 8127451 - 045 812 4904 - Fax 045 8027452 - 045 8124876  
*e-mail: segreteria.farmacologia@ospedaleuniverona.it*

- Nei pazienti che hanno iniziato il trattamento con un determinato farmaco (originator o biosimilare) si ammette la non sostituibilità.
- Nelle procedure pubbliche di acquisto di medicinali biologici, biotecnologici o biosimilari, possono essere inseriti solo prodotti presenti nel PTORV.
- Bisogna garantire la continuità terapeutica ai pazienti cronici già in trattamento

– Regione del Veneto e ULSS 20: *Libro bianco*, 2010

– Deliberazione della Giunta Regionale n. 2369 del 29 dicembre 2011 (Integrazione obiettivi per l'anno 2012 alle Aziende ULSS del Veneto, all'Azienda Ospedaliera di Padova, all'Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona e all'IRCCS "Istituto Oncologico Veneto", ai sensi e per gli effetti di cui all'art. 3-bis, c. 5, del D.Lgs. 502/1992 e all'art. 1, c. 5, del DPCM 502/1995.)

– *Uso dei biosimilari nella Regione Veneto*, dicembre 2012

– Deliberazione della Giunta Regionale n. 1237 del 16 luglio 2013 (Determinazione degli obiettivi di salute e di funzionamento dei servizi per le Aziende ULSS del Veneto, l'Azienda Ospedaliera di Padova, l'Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata Verona e l'IRCCS "Istituto Oncologico Veneto" - anno 2013.)

Nel corso degli anni 2011-2013 sono stati stabiliti i seguenti valori soglia da raggiungere:

- 80% di pazienti naive trattati con farmaci biosimilari
- 20% di confezioni di eritropoietine biosimilari
- 65% di confezioni di filgrastim biosimilare
- 60% di confezioni di tutti i farmaci biosimilari disponibili

– Regione Veneto, *Circolare regionale del Veneto* 11/06/2014.

– Deliberazione della Giunta Regionale n. 2525 del 23 dicembre 2014

Determinazione degli obiettivi di salute e di funzionamento dei servizi per le Aziende ULSS del Veneto, l'Azienda



UNITÀ OPERATIVA CON SISTEMA QUALITÀ UNI EN ISO 9001:2008 - Certificato n. 194114



USO FARMACOLOGIA - *Responsabile: Prof. Roberto Leone*

WHO REFERENCE CENTRE FOR EDUCATION AND COMMUNICATION IN INTERNATIONAL DRUG MONITORING  
Coordinamento Regionale Unico sul Farmaco – Centro Regionale di Farmacovigilanza  
(D.G.R. n. 1820 dell'11 settembre 2012)

Borgo Roma - P.le L.A. Scuro, 10 - 37134 Verona - Tel. 045 8127451 - 045 812 4904 - Fax 045 8027452 - 045 8124876  
e-mail: [segreteria.farmacologia@ospedaleuniverona.it](mailto:segreteria.farmacologia@ospedaleuniverona.it)

Ospedaliera di Padova, l'Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona e per l'IRCCS "Istituto Oncologico Veneto" per l'anno 2015. Allegato A.

– Coordinamento Regionale Unico sul Farmaco, 2014: *Prescrizione farmaceutica attraverso le aziende sanitarie della regione Veneto.*

Nel 2014, secondo le ultime direttive emanate dal Coordinamento Regionale Unico sul Farmaco della regione Veneto, il nuovo valore soglia di utilizzo delle eritropoietine biosimilari non si basa più su una percentuale minima di confezioni ma su una percentuale minima di DDD (*Defined Daily Dose*) e si raggiunge quando la % di DDD eritropoietine biosimilari è  $\geq$  a 55% delle DDD totali di eritropoietine

– Decreto n. 331 della Giunta Regionale del 30.12.2015: *Approvazione del documento "Medicinali biosimilari" e indicazioni per il loro acquisto*, il cui Allegato A sostituisce integralmente le Linee Guida della PTORV del novembre 2010.

L'obiettivo di tale decreto è quello di "migliorare la conoscenza sui biosimilari e di fornire le informazioni necessarie per chiarire in maniera esaustiva gli aspetti relativi alla sicurezza e all'efficacia di questi medicinali", attraverso le risposte ai venti quesiti sotto riportati.

Quesito 1: Cos'è un medicinale biologico? Come si produce? In che cosa differisce dai medicinali "classici"?

Quesito 2: Cosa sono i medicinali biosimilari?

Quesito 3: I medicinali biosimilari sono i medicinali equivalenti?

Quesito 4: Il processo di approvazione dei medicinali biosimilari è diverso da quello dei medicinali equivalenti?

Quesito 5: Chi autorizza l'uso dei medicinali biosimilari?

Quesito 6: Quali sono le differenze tra biosimilari di prima e seconda generazione?

Quesito 7: Vi sono differenze in termini di qualità, sicurezza ed efficacia tra il biosimilare e il prodotto di riferimento?

Quesito 8: Che cosa si intende per estrapolazione delle indicazioni?

Quesito 9: Come viene monitorata la sicurezza del biosimilare dopo l'autorizzazione?

Quesito 10: Cosa si intende per immunogenicità?

Quesito 11: Cosa si intende per sostituibilità automatica? Qual è la posizione dell'AIFA in merito alla sostituibilità automatica tra medicinali di riferimento e biosimilari?

Quesito 12: Cosa si intende per intercambiabilità? Qual è la posizione dell'AIFA in merito alla intercambiabilità tra medicinali di riferimento e biosimilari?

Quesito 13: Qual è la posizione della Regione Veneto in merito all'intercambiabilità tra medicinali di riferimento e biosimilari? Si differenzia tra biosimilari di prima e di seconda generazione?

La Regione Veneto, alla luce di quanto sopra riportato ed essendo stata dimostrata la sicurezza ed efficacia del biosimilare in fase di autorizzazione ma essendo ancora esiguo il numero di pazienti che hanno assunto



UNITÀ OPERATIVA CON SISTEMA QUALITÀ UNI EN ISO 9001:2008 - Certificato n. 194114



USO FARMACOLOGIA - *Responsabile: Prof. Roberto Leone*

WHO REFERENCE CENTRE FOR EDUCATION AND COMMUNICATION IN INTERNATIONAL DRUG MONITORING  
Coordinamento Regionale Unico sul Farmaco – Centro Regionale di Farmacovigilanza  
(D.G.R. n. 1820 dell'11 settembre 2012)

Borgo Roma - P.le L.A. Scuro, 10 - 37134 Verona - Tel. 045 8127451 - 045 812 4904 - Fax 045 8027452 - 045 8124876  
e-mail: [segreteria.farmacologia@ospedaleuniverona.it](mailto:segreteria.farmacologia@ospedaleuniverona.it)

tali medicinali nella pratica clinica e in attesa dei risultati dello studio norvegese sullo switch, raccomanda l'utilizzo dei biosimilari di seconda generazione nei pazienti naive, mentre considera l'eventuale switch dal medicinale di riferimento un'opzione terapeutica a disposizione del clinico.

È auspicabile che i Centri prescrittori, come già avvenuto per i biosimilari di prima generazione, si adoperino in un percorso guidato ad acquisire evidenze post-marketing, sfruttando anche le opportunità messe a disposizione dalla Regione con i bandi per la presentazione di progetti di ricerca.

Quesito 14: Gli altri Paesi Europei si sono espressi in merito alla sostituibilità automatica tra medicinali di riferimento e biosimilari?

Quesito 15: Qual è la posizione dell'FDA?

Quesito 16: Quali sono i vantaggi economici derivanti dalla disponibilità dei medicinali biosimilari?

Quesito 17: Quali medicinali biosimilari sono attualmente disponibili?

Ad oggi sono commercializzati in Italia i biosimilari di epoetina, filgrastim, follitropina alfa, infliximab e ormone della crescita

Quesito 18: Qual è l'utilizzo dei medicinali biosimilari nella Regione Veneto? Quali sono i potenziali risparmi che si possono produrre attraverso l'impiego dei biosimilari nella Regione Veneto?

"...Il risparmio ottenibile su base annua in caso di raggiungimento a livello regionale del valore target assegnato con DGR 2525/2014 per epoetina, filgrastim, somatropina ed infliximab è stimato in 2,5 milioni di € per il 2015. A questi va aggiunto il possibile risparmio generato dal biosimilare di follitropina alfa, entrato in commercio a metà 2015, quantificato in 40 mila €."

Quesito 19: Quali sono i prossimi biosimilari ad entrare in commercio?

Quesito 20: Cosa è emerso dai risultati preliminari dello studio ESAVIEW sulla sicurezza delle epoetine condotto nella Regione Veneto?

La Regione Veneto ha coordinato allo studio ESAVIEW, uno studio di coorte osservazionale, prospettico condotto su pazienti con insufficienza renale cronica dializzati ed in trattamento con epoetine (biosimilari o originator), il cui obiettivo era quello di valutare il profilo di sicurezza di tali farmaci prescritti conformemente alle indicazioni di registrazione ed utilizzati nelle condizioni di normale pratica clinica\*. L'outcome era rappresentato dall'incidenza di eventi avversi nei pazienti emodializzati trattati con epoetine (originator o biosimilari). Tra l'1/10/2013 e il 31/03/2015 sono stati monitorati 984 pazienti (provenienti da 16 centri di emodialisi veneti) di cui 780 (79%) hanno ricevuto un'unica epoetina durante tutto lo studio (monoterapia), mentre 204 (21%) hanno avuto uno o più switch.

Di questi 204 pazienti, 99 hanno avuto uno switch stabile (unico cambio di terapia - il passaggio più frequente è stato da un originator verso il biosimilare Binocrit®), 37 uno switch multiplo (più cambi di terapia), mentre i rimanenti 68 uno switch occasionale (passaggio da una epoetina all'altra che ha comportato l'utilizzo, per uno dei due farmaci, di un numero di DDD < 10% rispetto alle DDD totali somministrate a quel paziente).

Dei pazienti in monoterapia, 376 hanno ricevuto Binocrit®, 255 Eprex®, 100 Aranesp®, 43 Neorecormon®, 4 Retacrit® e 2 Mircera®.

Da un'analisi preliminare dei dati, non emergono differenze nella frequenza di eventi avversi tra il gruppo in monoterapia (62%) e quello con switch stabile (61%).

Non si sono osservate differenze nemmeno nella frequenza di eventi avversi nei pazienti in monoterapia trattati con Eprex® (65%) e il biosimilare Binocrit® (66%).

Una considerazione che può essere fatta è che lo switch è ormai frequente nella pratica clinica dal momento che circa un quinto dei pazienti arruolati hanno cambiato prodotto nel corso dello studio.

\* Lo studio ESAVIEW ha coinvolto 4 regioni (Veneto coordinatrice del progetto, Liguria, Molise e Sardegna).





USO FARMACOLOGIA - *Responsabile: Prof. Roberto Leone*

WHO REFERENCE CENTRE FOR EDUCATION AND COMMUNICATION IN INTERNATIONAL DRUG MONITORING  
Coordinamento Regionale Unico sul Farmaco – Centro Regionale di Farmacovigilanza  
(D.G.R. n. 1820 dell'11 settembre 2012)

Borgo Roma - P.le L.A. Scuro, 10 - 37134 Verona - Tel. 045 8127451 - 045 812 4904 - Fax 045 8027452 - 045 8124876  
*e-mail: segreteria.farmacologia@ospedaleuniverona.it*

## **II Fase: Aprile 2016 - Agosto 2016**

Durante questa fase, grazie alla collaborazione del Settore Farmaceutico della regione Veneto, ho raccolto i dati di prescrizione (espressi come DDD/1000 abitanti/die) per tutti i biosimilari e corrispondenti originatori presenti sul mercato italiano dal 2012 alla fine del 2015.

Come previsto dal progetto, ho raccolto, per gli stessi anni, i dati di prescrizione relativi ai “Farmaci agenti sui lipidi (ATC C10A)” generici e *branded*, perché si tratta di una categoria su cui nel corso degli anni si sono concentrati molti provvedimenti regolatori regionali che potrebbero avere avuto un maggiore impatto a livello della segnalazione di sospette reazioni avverse.

Nonostante il prezioso contributo del Settore Farmaceutico regionale, tale fase ha richiesto più tempo del previsto per la difficoltà nel reperire tutti i dati relativi al periodo di interesse.

I due file Excel con i dati raccolti sono allegati alla presente relazione.

## **III Fase: Settembre 2016 – Ottobre 2016**

Nel corso di questa fase del progetto, con il supporto del dott. Moretti (Centro regionale di Farmacovigilanza del Veneto, sede AOUI Verona), ho estratto e raccolto i report di ADR (*Adverse Drug Reaction*) di tutti i biosimilari, i loro *originator*, e di tutti i farmaci appartenenti alla ATC C10A (gli stessi di cui avevo raccolto i dati di prescrizione), sia equivalenti che *originator*, provenienti dalla regione Veneto. I dati di segnalazione di ADR coprono il periodo 2006-2016 (in allegato).

## **IV Fase: Novembre 2016 – Gennaio 2017**

In questa fase ho analizzato i dati ottenuti nelle precedenti sottoforma di:

- Reporting Rate (RR, numero segnalazioni/prescrizioni): andamento temporale nel periodo 2012-2015 per tutti i farmaci analizzati (biosimilari/originatori, ATC C10A equivalenti/originatori)



UNITÀ OPERATIVA CON SISTEMA QUALITÀ UNI EN ISO 9001:2008 - Certificato n. 194114



AZIENDA OSPEDALIERA UNIVERSITARIA INTEGRATA  
VERONA

(D.Lgs. n. 517/1999 - Art. 3 L.R. Veneto n. 18/2009)



USO FARMACOLOGIA - *Responsabile: Prof. Roberto Leone*

WHO REFERENCE CENTRE FOR EDUCATION AND COMMUNICATION IN INTERNATIONAL DRUG MONITORING  
Coordinamento Regionale Unico sul Farmaco – Centro Regionale di Farmacovigilanza  
(D.G.R. n. 1820 dell'11 settembre 2012)

Borgo Roma - P.le L.A. Scuro, 10 - 37134 Verona - Tel. 045 8127451 - 045 812 4904 - Fax 045 8027452 - 045 8124876  
*e-mail: segreteria.farmacologia@ospedaleuniverona.it*

Il mio compito è stato quello di valutare l'andamento temporale delle segnalazioni di ADR in relazione ai provvedimenti regionali adottati dalla regione Veneto, cercando di capire se questi ultimi possano aver influito su tale andamento.

In questa fase mi sono confrontata con le colleghe delle altre regioni coinvolte nel progetto, col fine di applicare tutte la stessa metodologia di ricerca e di interpretazione dei dati: infatti, solo l'armonizzazione nella conduzione della ricerca garantirà un confronto significativo dei risultati ottenuti.

**Fase finale: Febbraio 2017- in corso**

Siamo giunti alla fase finale di confronto di tutti i dati raccolti ed analizzati nelle cinque Regioni partecipanti.

Tali dati sono stati tutti inviati al prof. Roberto Leone, coordinatore scientifico del Progetto, che sta ultimando la stesura della relazione finale. Tale relazione contiene, come previsto, i dati sia confrontati che cumulati per produrre analisi sulla tipologia di ADR segnalate.

Il rapporto finale verrà trasmesso alla segreteria della SIF, ad Assogenerici e alle Autorità Regolatorie sia nazionali che regionali.

Verona, 18 aprile 2017  
dott.ssa Anna Coggiola Pittoni



UNITÀ OPERATIVA CON SISTEMA QUALITÀ UNI EN ISO 9001:2008 - Certificato n. 194114