

NOME E COGNOME: Valentina Isgrò

UNIVERSITÀ: Università di Messina

DIPARTIMENTO: UOSD di Farmacologia Clinica e Sperimentale, AOUP "G.Martino"

TUTOR: Dott.ssa P. Cutroneo, Dott. G. Polimeni

TIPOLOGIA DI BORSA RICEVUTA: Progetto di ricerca interregionale di Farmacovigilanza SIF - Assogenerici

TIPOLOGIA DI RELAZIONE: Relazione finale del progetto

TITOLO DELLA RELAZIONE: Impatto dei provvedimenti regolatori regionali sulla segnalazione di reazioni avverse da farmaci biosimilari e bioequivalenti

RELAZIONE:

Introduzione

La disponibilità sul mercato di farmaci a prezzo ridotto (bioequivalenti e biosimilari) costituisce per la sanità pubblica un'opportunità di contenimento dei costi della spesa farmaceutica e, di conseguenza, di sostenibilità del sistema rispetto all'accesso alle cure innovative. Nonostante le Autorità Sanitarie italiane abbiano negli anni cercato di incentivare l'utilizzo di bioequivalenti e biosimilari a carico del sistema sanitario (tramite provvedimenti normativi, *position paper*, ecc.), esistono a livello nazionale significative resistenze all'utilizzo di questi farmaci, sia da parte della comunità medica che dei pazienti, dovute ad una non completa informazione sui processi regolatori di approvazione ed ai timori su una presunta minore efficacia di tali prodotti rispetto ai farmaci originatori.

Come documentato anche dal Rapporto nazionale sull'uso dei farmaci in Italia (OsMed) del 2015, il risultato di tali resistenze a livello nazionale si traduceva in una significativa variabilità regionale dei consumi. Nel contesto internazionale, lo stesso rapporto collocava l'Italia dietro ai principali paesi europei (Gran Bretagna, Germania, Francia, Spagna, ecc.) nel ricorso ai farmaci bioequivalenti/biosimilari.

Allo scopo di incentivare l'utilizzo di tali farmaci a carico del sistema sanitario, alcune Regioni italiane hanno emanato negli anni una serie provvedimenti regolatori che potrebbero aver determinato, anche se involontariamente, un incremento nel tasso di segnalazione di reazione avversa da farmaco (ADR) a carico delle specialità medicinali a brevetto scaduto, come sottolineato da una nota AIFA del 17 settembre 2014.

L'obiettivo primario del presente progetto (condotto in 5 Regioni italiane: Campania, Lombardia, Toscana, Sicilia e Veneto) è stato quello di verificare l'eventuale influenza di tali provvedimenti regolatori regionali sul tasso di segnalazione di reazioni avverse da farmaci biosimilari e bioequivalenti. Il periodo di riferimento per la nostra valutazione era quello compreso tra il 2006

(anno di commercializzazione del primo biosimilare) e il 2015. Per quanto concerne i prodotti bioequivalenti e corrispondenti originatori la ricerca si è focalizzata sulla classe di farmaci agenti sui lipidi (ATC C10A), sia generici che *branded*. Tale scelta è stata giustificata dal fatto che su questa classe terapeutica si sono maggiormente concentrati molti provvedimenti regolatori regionali, i quali potrebbero avere avuto un maggiore impatto a livello della segnalazione di ADR (es. Campania).

I Fase del Progetto (Dicembre 2015 – Marzo 2016)

Il primo step del progetto prevedeva la raccolta sistematica di tutti i provvedimenti normativi, relativi ai prodotti bioequivalenti/biosimilari, emanati nel tempo dalle autorità regolatorie della Regione Sicilia. Il mio compito è stato quello di individuare le eventuali decisioni regolatorie che teoricamente potrebbero avere influenzato il *trend* di segnalazione di reazioni avverse a carico dei farmaci biosimilari e bioequivalenti.

Le normative riguardanti i farmaci di interesse sono state ricercate e scaricate dal sito dell'Assessorato della Salute della Regione Sicilia (<http://pti.regione.sicilia.it>), ed in particolare nella sezione dedicata alla pubblicazione dei provvedimenti regolatori (Decreti Assessorali e Dirigenziali, Circolari, Linee Guida, ecc.) emanati dal DPS-Servizio 7 - "Farmaceutica".

Qui di seguito è riportata una descrizione dei principali provvedimenti normativi individuati, con delle brevi considerazioni sul loro ipotetico impatto sulle segnalazioni di farmacovigilanza:

- D.A. n. 01718 del 15/09/2011 – Aggiornamento del Prontuario Terapeutico Ospedaliero-Territoriale della Regione Sicilia
Estratto dal documento: *...per le classi di farmaci con ATC B03XA e L03AA: "I pazienti naive **dovrebbero** iniziare il trattamento con il farmaco biosimilare (ove disponibile) e comunque deve essere garantito il principio della continuità terapeutica"*
- D.A. n. 30449 del 29/03/2013 - Notifica delle decisioni della Commissione Regionale per il PTORS
Estratto dal documento: *...per le classi di farmaci con ATC B03XA e L03AA: "I pazienti naive **devono** iniziare il trattamento con il farmaco biosimilare e comunque deve essere garantito il principio della continuità terapeutica"*.

Il D.A. del 2011 in cui la prescrizione del biosimilare nei pazienti *naive* veniva "raccomandata" viene successivamente convertito in "obbligo" dal D.A. del 2013: l'erogazione della specialità originator era possibile esclusivamente nei casi accertati di continuità terapeutica. In caso di prima prescrizione di un principio attivo non biosimilare essa non poteva essere dispensata da parte del farmacista. Tale modifica potrebbe, a mio giudizio, aver influenzato la segnalazione di ADR imputate al biosimilare, utilizzate a sostegno della prescrizione medica del farmaco originator anche ai pazienti *naive*.

- D.A. n. 3 del 8/01/2014 - Approvazione dell'Accordo per la Distribuzione per conto (DPC) dei farmaci inclusi nel prontuario terapeutico ospedaliero (PHT) tra l'Assessorato Regionale della Salute e Federfarma.

Estratto dal documento: ... *“In caso di **documentata insostituibilità, con attestazione di invio dell'apposita scheda di segnalazione di sospetta reazione avversa**, la farmacia erogherà il farmaco prescritto in regime di farmaceutica convenzionata...”*

...*“l'erogazione del farmaco biologico originator è possibile **esclusivamente** nei casi accertati di continuità terapeutica. In caso di prima prescrizione di un principio attivo non biosimilare la prescrizione non potrà essere spedita”.*

Tale decreto, entrato in vigore dal 1 marzo 2014, ha stabilito che, in caso di ricette relative a prescrizioni di farmaci a brevetto scaduto, inclusi nell'elenco A-PHT oggetto dell'Accordo, le farmacie erano tenute a consegnare la specialità medicinale aggiudicata in gara regionale e la sua sostituzione non sarebbe stata possibile. Nei mesi successivi all'entrata in vigore del provvedimento, è stato osservato in Sicilia un aumento delle segnalazioni di reazioni avverse da farmaci bioequivalenti/biosimilari, la maggior parte relative proprio a specialità medicinali soggette a DPC.

Nell'ipotesi che la disposizione contenuta nel D.A. stesse generando un *bias* importante nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF), è stata effettuata una valutazione provvisoria da parte del Centro Referente per la Segnalazione Spontanea Organizzata afferente all'A.O.U.P. “G. Martino” di Messina (Cutroneo P. et al.). La consultazione di tale report mi ha permesso di approfondire le criticità associate al decreto regionale sulla DPC e le sue possibili ripercussioni sulla segnalazione di farmacovigilanza. Sono state analizzate le segnalazioni di sospette reazioni avverse inserite nella RNF dai responsabili di Farmacovigilanza delle Aziende Sanitarie della Regione Sicilia nel trimestre successivo al decreto (Marzo - Giugno) per 16 farmaci, di cui 3 biosimilari e 13 bioequivalenti. Nel periodo considerato, rispetto a quello analogo dell'anno precedente, le segnalazioni per le specialità *branded* avevano avuto un modesto incremento, mentre erano aumentate notevolmente (circa 11 volte) quelle per i rispettivi bioequivalenti e biosimilari (sono state escluse dall'analisi le segnalazioni che riportavano solo il principio attivo senza specificare il nome del produttore). Un confronto esteso a livello nazionale aveva inoltre messo in luce che, in tale periodo di riferimento e per i farmaci bioequivalenti/biosimilari considerati, la Regione Sicilia aveva contribuito da sola per circa la metà (44,8%) di tutte le segnalazioni italiane.

Va comunque precisato che in Regione Sicilia la DPC non include alcun farmaco ipolipemizzante, pertanto ai fini del progetto le valutazioni per questo decreto saranno relative solo ai biosimilari inclusi in DPC.

- D.A. n. 540 del 2/04/2014 - Misure volte a promuovere l'utilizzo dei farmaci Originatori o Biosimilari a minor costo di terapia

Estratto dal documento: *“Il farmaco di riferimento o biosimilare, **a minor costo**, deve essere utilizzato come prima scelta nel paziente naive, cioè mai trattato o esposto a nuovo trattamento dopo adeguato wash-out, salvo diverso giudizio clinico; in caso di*

documentata inefficacia terapeutica e/o intolleranza e/o effetti collaterali, va garantito il ricorso ad altro farmaco biosimilare o di riferimento.(...); “Sono revocate le decisioni della Commissione Regionale PTORS notificate alle Aziende con Nota prot.n. **30449 del 29/03/2013**”(“...”)”

Il D.A. n. 30449/13 viene revocato. Ai pazienti *naive* veniva garantita la prescrizione (e/o sostituzione in caso di necessità terapeutiche documentate da una relazione clinica) con il farmaco a minor costo.

- D.A. n. 834 del 23/05/2014 con circolare esplicativa.
Estratto documento: “ai fini del monitoraggio e controllo dell’appropriatezza prescrittiva della prescrizione a carico del SSR di medicinali a base di rosuvastatina e dell’associazione precostituita simvastatina-ezetimibe è stata predisposta un’apposita scheda di monitoraggio in coerenza ai criteri di appropriatezza, alle schede tecniche dei medicinali, alla nota AIFA di riferimento, nonché alle disposizioni derivanti da provvedimenti nazionali e regionali vigenti. (...) Si richiama, altresì, particolare attenzione da parte dei medici prescrittori alla sorveglianza ed **eventuale segnalazione**, secondo la normativa nazionale e regionale vigente, **di tutte le sospette reazioni avverse gravi e non gravi, attese ed inattese**”.

La scheda contiene un apposito campo per specificare se lo switch prescritto dal medico (Specialista o Medico di Medicina Generale) è attribuito ad ADR. Le schede erano sottoposte a verifica ed in caso di prescrizioni giudicate non appropriate, l’ASP addebitava il costo del farmaco direttamente a carico del prescrittore. Nel caso di prescrizione inappropriata effettuata su indicazione dello Specialista condivisa da un Medico di Medicina Generale, ai sensi dell’Art.9, comma 15 della L.R. n. 12/07, l’importo veniva ripartito in egual misura tra i due medici.

- D.A. n. 1359 dell’01/09/2014 - Modifica del D.A n. 3 del 8/01/2014.
Estratto dal documento: “Il disciplinare tecnico allegato al D.A. 8 gennaio 2014 è modificato e integrato nel seguente modo: dopo le parole “In caso di documentata insostituibilità” le parole “con attestazione di invio dell’apposita scheda di segnalazione di sospetta reazione avversa” sono sostituite con le seguenti “ai sensi di quanto previsto dal D.L. n. 95/12, art. 15, c. 11 bis”, e dopo le parole “la farmacia erogherà il farmaco prescritto in regime di farmaceutica convenzionata” sono aggiunte le seguenti “richiedendo all’utente il pagamento della differenza tra il costo del farmaco erogato e quello di acquisto del corrispondente equivalente acquistato dall’ASP per l’erogazione in regime di DPC”.

Le nuove modalità prescrittive previste dal comma 11-bis dell’articolo 15 del decreto-legge n. 95/2012 riguardavano soltanto i casi in cui ricorrevano entrambe le seguenti condizioni:

- paziente curato per la prima volta per una patologia cronica o curato per un nuovo episodio di patologia non cronica mediante l’impiego di un determinato principio attivo;

- esistenza sul mercato più medicinali equivalenti a base del principio attivo scelto dal medico per il trattamento.

La modifica al decreto precedente introdotta dal D.A. n. 1359 (disposta in seguito ad un ricorso al TAR) imponeva il pagamento della differenza del prezzo esistente, da parte del paziente, con il medicinale brand di riferimento, nel caso in cui il medico avesse reso vincolante la prescrizione di uno specifico medicinale *branded* ad un paziente *naive*. In tale ipotesi, la clausola di non sostituibilità doveva essere obbligatoriamente accompagnata da una sintetica motivazione (documentata) che rendeva necessaria la somministrazione al paziente di quel determinato medicinale, anziché di un altro ad esso equivalente (ad esempio, accertata intolleranza del paziente a determinate sostanze comprese fra gli eccipienti di altri medicinali a base dello stesso principio attivo). L'assenza della motivazione, così come la presenza di una motivazione non idonea, rendeva la ricetta non conforme a legge.

- D.A. n. 1663 del 15 ott. 2014 - Sospensione temporanea dell'efficacia del D.A. n. 1359/14 e ripristino D.A. dell'8 gennaio 2014.

Estratto dal documento: *"In via temporanea, e fino a definizione del giudizio da parte del CGA, è sospesa l'efficacia del D.A. 1359/2014 e toma a produrre effetti il D.A. 8 gennaio 2014 di approvazione dell'Accordo per la distribuzione per conto dei medicinali inclusi nel PHT"*.

Viene temporaneamente ripristinato il precedente decreto di gennaio, concernente l'approvazione dell'Accordo per la DPC dei farmaci inclusi nel PHT.

- Circolare regionale n. 9 del 4/08/2015 - D.A. n. 540/14 Misure volte a promuovere l'utilizzo dei farmaci Originatori o Biosimilari a minor costo di terapia - Motivazioni inappropriate.

Estratto dal documento: *Rispetto al D.A. n. 540/14 introduce il seguente chiarimento: "Si ricorda inoltre che in caso di motivazioni riportanti: - inefficacia terapeutica e problemi legati al profilo di sicurezza del medicinale e intolleranza/allergia è **necessario documentare tali eventi attraverso la compilazione della scheda di segnalazione di sospetta reazione avversa ai sensi della normativa vigente**"*.

Viene ribadita l'esigenza della compilazione della scheda ADR in caso di importanti motivazioni cliniche associate alla prescrizione del prodotto a maggior costo.

II Fase del Progetto (Aprile 2016 – Settembre 2016)

La seconda fase del progetto ha riguardato la raccolta dei dati di prescrizione (espressi come DDD/1000 abitanti/die) dei farmaci biologici/biosimilari e, limitatamente alla classe ATC "C10A", dei farmaci *branded* e rispettivi bioequivalenti. Il periodo considerato è quello compreso tra il 2006 e il 2015. Tali dati sono stati acquisiti grazie alla collaborazione del Settore Farmaceutico della Regione Sicilia.

Da inviare a: Società Italiana di Farmacologia – e-mail: sif.soci@sigr.it; sifcese@comm2000.it

I dati siciliani, insieme con i provvedimenti regolatori regionali sopracitati, sono stati inviati al Prof. Leone, coordinatore scientifico del progetto, per le implementazioni e la stesura della relazione finale del progetto. In particolare, verranno estratti (e successivamente analizzati), dalla Rete Nazionale di Farmacovigilanza, dei report di ADR, provenienti dalle Regioni coinvolte nel progetto, relativi ai biosimilari, bioequivalenti e corrispondenti farmaci originatori di cui si sono ottenuti i dati di prescrizione. L'andamento temporale delle segnalazioni di ADR, in ciascuna Regione coinvolta, verrà messo in relazione ai provvedimenti regolatori regionali individuati nel periodo di riferimento (2006-2015), allo scopo di verificare l'eventuale impatto ipotizzato.

In queste fasi del progetto, in considerazione delle criticità comuni di reperimento delle normative regionali e dei dati di prescrizione necessari alla nostra ricerca, mi sono più volte confrontata con le colleghe delle altre regioni coinvolte (Campania, Lombardia, Veneto e Toscana), ottenendo un proficuo scambio di informazioni ed armonizzazione del lavoro comune.

Messina, 28 Aprile 2017

Dott.ssa Valentina Isgrò