



Sistema Regionale Toscano di Farmacovigilanza



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 STEFANIA MANTARRO

Introduzione

Secondo la legislazione, internazionale e nazionale, allo scadere della copertura brevettuale, le aziende farmaceutiche possono richiedere l'autorizzazione all'immissione in commercio (AIC) di medicinali contenenti lo stesso principio attivo delle specialità medicinali a brevetto scaduto.

Per i farmaci ottenuti per sintesi chimica, le aziende farmaceutiche devono dimostrare la bioequivalenza tra il medicinale copia e quello “originatore” attraverso studi di farmacocinetica volti a valutare parametri quali AUC, Cmax e Tmax.

Come nel caso dei farmaci generici, a seguito della scadenza del brevetto, che protegge i diritti commerciali di un farmaco biotecnologico originale, le aziende farmaceutiche possono commercializzare una «copia» del biofarmaco originale, a condizione che queste «copie» soddisfino criteri specifici per la biosimilarità. Tuttavia, questo elemento è l'unico che accomuna il farmaco generico con il farmaco biosimilare, in quanto a causa della complessità molecolare dei farmaci biotecnologici, e di conseguenza del loro processo di produzione, è molto difficile (e di fatto impossibile) che si possa ottenere una molecola “identica” al farmaco biotecnologico originatore. La difficoltà nella riproduzione e caratterizzazione delle “copie” dei farmaci biotecnologici cresce proporzionalmente alla complessità della molecola originatrice. A questo riguardo, la differenza fondamentale tra farmaco generico e farmaco biosimilare consiste nel fatto che il principio attivo contenuto nel prodotto generico è la copia identica di una molecola di sintesi chimica il cui processo è standardizzato e altamente riproducibile grazie alle metodiche industriali attualmente disponibili. Il farmaco biosimilare, invece, è ottenuto attraverso un processo produttivo biologico che, nelle sue varie fasi, presenta un certo grado di variabilità, a causa della quale esso non potrà mai essere una copia esatta del prodotto originale. Nonostante questi fattori di variabilità, i farmaci biosimilari sono concepiti e sviluppati per garantire profili farmacologici terapeutici e di sicurezza sovrapponibili a quelli dei rispettivi farmaci originatori. In questo contesto, la maggior parte degli Enti Regolatori definiscono



Sistema Regionale Toscano di Farmacovigilanza



“biosimile” un farmaco biotecnologico altamente simile, o intercambiabile, a un farmaco biotecnologico di riferimento (già approvato per l’impiego clinico), che non presenti differenze cliniche significative in termini di efficacia, sicurezza, purezza e potenza, a fronte di minime differenze dei componenti inattivi. In particolare, un composto biotecnologico può essere designato come farmaco biosimilare solo se è approvato in piena conformità con la procedura centralizzata supportata da un accurato processo di sviluppo comparativo (esercizio di comparabilità) della nuova molecola in sviluppo (biosimile) con quella di riferimento, volto a dimostrare che i due composti, pur non essendo necessariamente identici dal punto di vista molecolare, sono simili in termini di struttura chimica, proprietà biologiche, tossicità preclinica, farmacocinetica e farmacodinamica nell’uomo, attività immunogena, sicurezza ed efficacia clinica.

Un aspetto molto importante, legato all’introduzione dei farmaci bioequivalenti e biosimilari, riguarda la possibilità di migliorare la sostenibilità economica dei servizi sanitari, permettendo l’accesso ad un numero più elevato di pazienti alle terapie più innovative con farmaci biotecnologici, anche in un contesto di razionalizzazione della spesa pubblica

Come è noto i farmaci bioequivalenti, così come i biosimilari (anche se quest’ultimi percentualmente in misura minore), 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. È questa la principale motivazione che ha spinto le Autorità Sanitarie italiane a favorire il consumo dei farmaci bioequivalenti e biosimilari a carico del Sistema Sanitario Nazionale. A fronte di questo, 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.

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 medici 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 reazione avverse (Adverse Drug Reaction – ADR) a carico dei farmaci a brevetto scaduto, come sottolineato da una nota AIFA del 17 settembre del 2014.



Sistema Regionale Toscano di Farmacovigilanza



Obiettivi dello studio

Sulla base delle premesse descritte nell'introduzione, il progetto di ricerca "Impatto dei provvedimenti regolatori regionali sulla segnalazione di reazioni avverse da farmaci biosimilari e bioequivalenti" si propone come obiettivo primario quello di verificare se i provvedimenti regolatori adottati a livello regionale possono avere influito sul tasso di segnalazione di reazioni avverse a farmaci biosimilari e bioequivalenti. Inoltre, gli obiettivi secondari dello studio sono i seguenti: 1) valutare i profili di tollerabilità dei farmaci biosimilari e bioequivalenti confrontandoli con i corrispondenti farmaci originatori; 2) verificare l'emergere di segnali di farmacovigilanza per biosimilari e bioequivalenti; 3) valutare l'andamento nel tempo dei consumi dei farmaci biosimilari e bioequivalenti. Il progetto è stato condotto in 5 Regioni italiane: Campania, Lombardia, Toscana, Sicilia e Veneto.

Fasi dello studio

Lo studio ha previsto 5 fasi, le quali sono state condotte con la stessa metodologia nelle 5 Regioni coinvolte.

Fase I: Dicembre 2015 - Marzo 2016

La prima fase del progetto ha previsto la raccolta sistematica di tutti i provvedimenti regolatori adottati nel tempo nelle 5 Regioni aderenti allo studio relativi ai farmaci biosimilari e bioequivalenti. Durante questa prima fase ho, pertanto, raccolto i provvedimenti regolatori emanati negli anni 2006-2015 dalla Regione Toscana aventi come oggetto i farmaci biosimilari e bioequivalenti. Per il reperimento della suddetta normativa ho impiegato la piattaforma online della Regione Toscana. Tuttavia, oltre alle Delibere emanate dalla Giunta Regionale Toscana su proposta della Direzione Generale Diritto alla Salute e Politiche di Solidarietà, molti dei provvedimenti raccolti sono orientamenti dettati dalla Regione Toscana alle Aziende Sanitarie sotto forma di obiettivi di budget, suddivisi in farmaceutica territoriale e ospedaliera. Quest'ultimi sono stati reperiti con maggiore difficoltà e grazie alla collaborazione con la Struttura complessa Farmaceutica Territoriale di Lucca. Il sottostante elenco descrive le Delibere emanate dalla Giunta Regionale Toscana:

- Delibera dalla Giunta Regionale Toscana n. 463 del 26-06-2006;**
- Delibera dalla Giunta Regionale Toscana n. 148 del 26-02-2007 e Allegati 1, 2, 3, 4 e 5;**
- Delibera dalla Giunta Regionale Toscana n. 592 del 07-06-2010 e Allegati A e B;**
- Delibera dalla Giunta Regionale Toscana n. 201 del 25-03-2013 e Allegati A e B;**
- Delibera dalla Giunta Regionale Toscana n. 644 del 28-07-2014 e Allegati A e B;**
- Delibera dalla Giunta Regionale Toscana n. 450 del 07-04-2015 e Allegati A e B.**



Sistema Regionale Toscano di Farmacovigilanza



In particolare la Delibera dalla Giunta Regionale Toscana n. 592 del 07-06-2010 stabilisce che nel caso in cui il medico ritenga di dover attivare un trattamento farmacologico con i medicinali biotecnologici a base di filgrastim, somatropina e eritropoietina-alfa su pazienti non precedentemente trattati con detta terapia, il prescrittore, nel caso in cui ritiene di dovere indicare un medicinale diverso da quello aggiudicato con la procedura pubblica di acquisto, è tenuto, contestualmente alla prescrizione, a produrre alla direzione sanitaria di appartenenza del medico, specifica relazione da cui siano rilevabili le motivazioni della scelta.

Infine, la Delibera dalla Giunta Regionale Toscana n. 450 del 07-04-2015 indica che per i farmaci biologici, limitatamente agli usi interni del Servizio Sanitario Regionale Toscano, in presenza di uno stesso farmaco commercializzato da due o più Aziende Farmaceutiche, il medico proscrittore è tenuto a prescrivere quello che risulta aggiudicatario nella procedura pubblica di acquisto. Nel caso in cui il medico prescrittore ritenga che sussistano le condizioni tali da giustificare l'impiego del farmaco non aggiudicato nella procedura pubblica di acquisto, lo stesso provvede alla compilazione di apposita relazione ai fini dell'attivazione della procedura di richiesta del prodotto specifico. Il medico nel predisporre la relazione dovrà indicare, quale spiegazione, uno o più dei seguenti motivi:

- **dosaggio;**
- **indicazione terapeutica;**
- **via di somministrazione;**
- **documentata storia della fragilità del paziente;**
- **altro.**

Ognuno dei punti di cui sopra dovrà essere supportato da adeguati riferimenti scientifici. La relazione dovrà essere, di volta in volta, approvata dal Direttore Sanitario dell'Azienda Sanitaria o suo delegato.

Il file Excel in allegato denominato "Prospetto delle delibere e regolamenti della Regione Toscana in merito a generici e biosimilari" riassume i contenuti e gli obiettivi per il contenimento della spesa sanitaria delle Delibere Regionali e degli orientamenti dettati dalla Regione Toscana alle Aziende Sanitarie sotto forma di obiettivi di budget per la farmaceutica territoriale e ospedaliera.

Fase II: Aprile 2016 - Agosto 2016

Nonostante nel protocollo di studio fosse prevista l'estrazione dei dati di consumo dei farmaci oggetto di questa ricerca dal 2006 fino al 2015, l'estrazione ha riguardato solo gli



Sistema Regionale Toscano di Farmacovigilanza



anni compresi dal 2010 al 2015 per mancata disponibilità degli stessi. Pertanto, in questa fase dello studio ho reperito, mediante formale richiesta alla Direzione Generale Diritto alla Salute e Politiche di Solidarietà della Regione Toscana, i dati di consumo (espressi come DDD/1000 abitanti/die), dal 2010 fino alla fine del 2015, per i farmaci biosimilari e corrispondenti originatori relativi alle seguenti ATC: A10AE04 (insulina glargine); B03XA01 (epoetina); G03GA05 (follitropina alfa); H01AC01 (somatotropina); L03AA02 (filgrastim); L04AB02 (infliximab). Analogamente a quanto espletato per i farmaci biosimilari e i relativi farmaci biotecnologici originali e in accordo a quanto previsto dallo studio, ho raccolto, per gli stessi anni, i dati di consumo dei bioequivalenti e corrispondenti originatori dei "Farmaci agenti sui lipidi, ATC: C10A". La scelta di utilizzare questa classe terapeutica per lo studio è stata dettata dal fatto che è quella su cui si sono maggiormente concentrati provvedimenti regolatori regionali, che potrebbero avere avuto un maggiore impatto sul tasso di segnalazione di ADR.

Nonostante la proficua collaborazione con la Direzione Generale Diritto alla Salute e Politiche di Solidarietà della Regione Toscana, tale fase ha richiesto più tempo del previsto per la difficoltà nel reperire tutti i dati relativi al periodo di interesse in parte causata dall'entrata in vigore della Legge Regionale di riordino della Sanità in Toscana.

I dati di consumo dei sopramenzionati farmaci sono descritti nel file Excel denominato "Dati di consumo biosimilari/originator e farmaci C10A 2010-2015" allegato alla presente relazione.

Fase III: Settembre 2016 - Ottobre 2016

Durante questa fase del progetto, sono stati estratti e raccolti, tramite la banca dati della Rete Nazionale di Farmacovigilanza, i report di ADR, provenienti dalla Regione Toscana, relativi ai biosimilari e ai loro corrispondenti biotecnologici originali, e ai bioequivalenti e ai rispettivi originatori appartenenti alla classe dei "Farmaci agenti sui lipidi (ATC C10A)". La tabella 1 descrive il numero di ADR provenienti dalla Regione Toscana relativi al periodo 2006-2016, per ciascuna delle diverse classi di farmaci oggetto di questa ricerca, suddivisi a seconda della tipologia di farmaco sospetto: principio attivo, generico e "branded".

Classe farmaco	Tipologia di farmaco sospetto	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
Statine	Principio attivo	1	1	4	3	5	8	12	13	9	14	10
Statine	Generico		1	2	7	14	13	19	19	13	14	12



Sistema Regionale Toscano di Farmacovigilanza



Statine	Branded	41	38	30	27	21	36	46	37	37	39	23
Biotechlogici	Principio attivo			1		2		1	3	2		
Biotechlogici	Biosimilare			1	11		17	21	9	8	38	48
Biotechlogici	Branded	3	17	29	29	27	63	17	14	13	23	23

Tab. 1: Numero di ADR provenienti dalla Regione Toscana relativi al periodo 2006-2016

I dati di segnalazione di ADR descritti in forma aggregata con i dati di ADR provenienti dalle altre 4 Regioni coinvolte nello studio nel file Excel in allegato denominato "Progetto Assogenerici_ADR_2006-2016".

Fase IV: Novembre 2016 - Gennaio 2017

Questa fase è stata quella che ha previsto una stretta collaborazione con le colleghe delle altre 4 Regioni coinvolte nel progetto allo scopo di uniformare non solo la conduzione della ricerca, per mezzo dell'applicazione della stessa metodologia, ma anche di permettere una corretta interpretazione e confronto dei risultati ottenuti.

Nel corso di questa fase sono stati analizzati i dati di consumo dei farmaci oggetto di questa ricerca e i dati relativi alle segnalazioni di ADR ottenuti nelle precedenti fasi, valutando l'andamento temporale delle segnalazioni di ADR in relazione ai provvedimenti regionali adottati dalla Regione Toscana, al fine di verificare se questi ultimi possano aver influito sull'andamento delle segnalazioni di ADR nel periodo analizzato. La Figura 1 descrive l'andamento temporale delle segnalazioni di ADR attribuite a statine, branded, bioequivalenti e per principio attivo provenienti dalla Regione Toscana. La Figura 2 raffigura l'andamento temporale delle segnalazioni di ADR relative ai farmaci biosimilari e ai loro corrispondenti farmaci originatori provenienti dalla Regione Toscana.

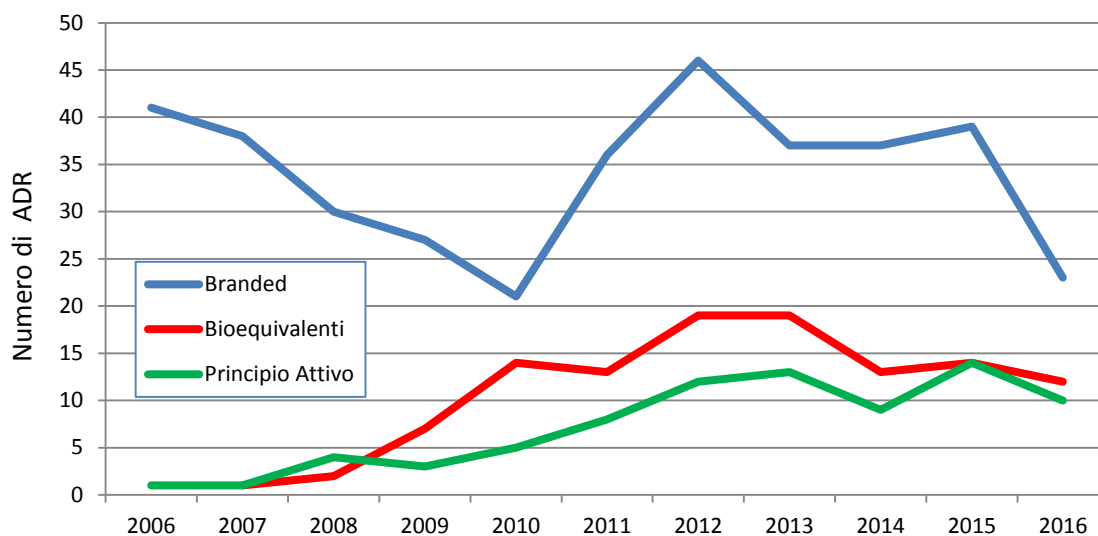


Figura 1. Andamento temporale delle segnalazioni di ADR attribuite a statine, branded, bioequivalenti e per principio attivo provenienti dalla Regione Toscana

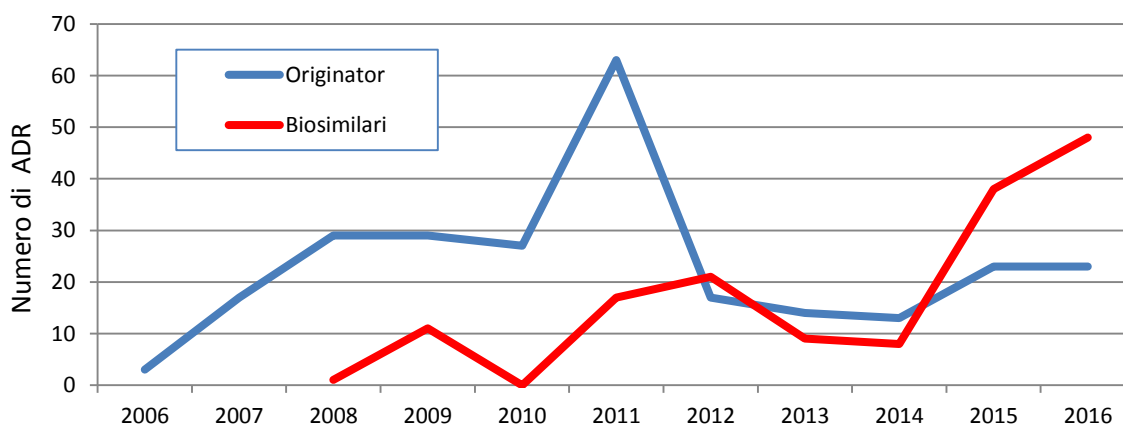


Figura 2. Andamento temporale delle segnalazioni di ADR relative ai farmaci biosimilari e ai loro corrispondenti farmaci originatori provenienti dalla Regione Toscana

A questo scopo è stato anche calcolato il tasso di segnalazione (*Reporting Rate - RR*) espresso come numero di segnalazioni di ADR rispetto al numero di DDD erogate per 1000 abitanti/die.



Sistema Regionale Toscano di Farmacovigilanza



Fase finale: Febbraio 2017 – in corso

Quest'ultima fase ha previsto il 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.