



MEDICINALI
BIOSIMILARI
Analisi
di sicurezza



AIFA →

AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO

INDICE

Introduzione	3
Originatori e biosimilari: informazioni generali	7
Analisi delle segnalazioni	14
Analisi dei provvedimenti regionali	41
Analisi delle segnalazioni dei biosimilari degli anti-TNF alfa, nelle regioni con più di 10 segnalazioni nel 2018	53
Valutazione dei Rapporti Periodici di Sicurezza (PSURs)	63
Revisione della letteratura scientifica in merito allo switch da originatore a corrispondenti biosimilari	66
Conclusioni	73
Bibliografia	76

a cura di:

AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO (AIFA), ROMA

- Area Vigilanza Post-Marketing:

A. R. Marra, G. Pimpinella, C. Santuccio, S. A. Barnaba, M. Conte, V. Di Giovanni, P. Felicetti, R. Ranalli, F. Renda, L. Sottosanti

PER LE ATTIVITÀ DI EDITING, IMPAGINAZIONE E GRAFICA

- Ufficio Stampa e della Comunicazione:

I. Comessatti, F. Pomponi, S. Vasta

con il contributo di:

A. Addis (DIPARTIMENTO EPIDEMIOLOGIA DEL S.S.R. - REGIONE LAZIO)

A. Genazzani (DIPARTIMENTO DI SCIENZE DEL FARMACO - UNIVERSITÀ DEL PIEMONTE ORIENTALE)

G. Trifirò (DIPARTIMENTO SCIENZE BIOMEDICHE E DENTALI, IMAGING MORFOFUNZIONALE - UNIVERSITÀ DI MESSINA)

SI RINGRAZIA L'UFFICIO MONITORAGGIO DELLA SPESA E RAPPORTI CON LE REGIONI AIFA PER AVER FORNITO I DATI DI VENDITA
SI RINGRAZIANO I CENTRI REGIONALI DI FARMACOVIGILANZA PER AVER FORNITO LE DELIBERE E GLI ATTI REGIONALI SUI BIOSIMILARI

Introduzione

“Medicinali biosimilari – Analisi di sicurezza” è un approfondimento che l’Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) dedica agli aspetti di sicurezza dei medicinali biosimilari, partendo dall’analisi dei dati di farmacovigilanza disponibili.

Il documento fornisce informazioni sull’uso nella pratica clinica dei biosimilari in commercio in Italia con l’obiettivo di contribuire a una migliore comprensione dell’efficacia terapeutica e della sicurezza, utilizzando gli strumenti della farmacovigilanza.

Per ciascun medicinale (originatore e biosimilari) sono state prese in esame le segnalazioni delle sospette reazioni avverse raccolte nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF) e della revisione dei Rapporti Periodici di Sicurezza (PSURs).

Attraverso l’analisi delle schede di segnalazione sono stati studiati i casi di switch da originatore a biosimilare. Le segnalazioni sono state elaborate secondo la loro gravità, la sede anatomica, i sintomi e i segni clinici. L’andamento delle segnalazioni è stato valutato anche a livello di ogni singola Regione a fronte dei provvedimenti o delle linee di indirizzo sulla prescrivibilità e l'erogazione dei medicinali biosimilari, da cui emerge una direzione comune nel recepire quanto indicato dal secondo *position paper* dell’AIFA.

I biosimilari oggetto della presente analisi sono quelli che contengono i seguenti principi attivi: adalimumab, etanercept, infliximab, rituximab, filgrastim, epoietina alfa, follitropina, insulina glargine, somatropina, enoxaparina sodica (Tabella 1). I dati delle segnalazioni sono stati estratti dalla Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF) alla data del 15 novembre 2018. Non rientrano in questo rapporto i biosimilari autorizzati o ammessi alla rimborsabilità dopo la data di estrazione dei dati e quelli per i quali, alla stessa data, non risultano segnalazioni di sospette reazioni avverse. Il documento fornisce inoltre informazioni più generali sui biosimilari, tratte in parte dalla normativa nazionale ed europea, e indicazioni sullo stato autorizzativo.

Sono infine presenti un focus sui dati di farmacovigilanza condivisi a livello europeo e una revisione della letteratura scientifica sullo switch dall’originatore al corrispondente biosimilare, che confermano l’efficacia e la sicurezza di questi medicinali.

Tabella 1 - Elenco farmaci biologici originatori e biosimilari considerati nell’analisi

Specialità medicinale	Principio attivo	Data di autorizzazione	Data di prima commercializzazione del biosimilare
AMGEVITA	Adalimumab	22/03/2017	30/10/2018
IMRALDI	Adalimumab	24/08/2017	17/10/2018
HUMIRA	Adalimumab	08/09/2003	originatore
BENEPALI	Etanercept	14/01/2016	17/10/2016
ERELZI	Etanercept	23/06/2017	09/03/2018
LIFMIOR	Etanercept	13/02/2017	non commercializzato
ENBREL	Etanercept	03/02/2000	originatore
ZESSLY	Infliximab	18/05/2018	non commercializzato
REMSIMA	Infliximab	10/09/2013	14/02/2015
FLIXABI	Infliximab	25/06/2016	05/06/2017
INFLECTRA	Infliximab	10/09/2013	16/02/2015
REMICADE	Infliximab	13/08/1999	originatore
TRUXIMA	Rituximab	05/07/2017	04/09/2017
RIXATHON	Rituximab	08/12/2017	20/02/2018
MABTHERA	Rituximab	02/06/1998	originatore
ACCOFIL	Filgrastim	18/09/2014	28/12/2015

NIVESTIM	Filgrastim	08/06/2010	09/06/2011
TEVAGRASTIM	Filgrastim	15/09/2008	13/05/2010
ZARZIO	Filgrastim	06/02/2009	27/01/2010
GRANULOKINE	Filgrastim	13/12/1993	originatore
RETACRIT	Epoietina zeta biosimilare di e. alfa	18/12/2007	24/01/2008
BINOCRIT	Epoetina alfa	08/08/2007	31/01/2012
ABSEAMED	Epoetina alfa	28/07/2007	non commercializzato
EPREX	Epoetina alfa	02/05/1989	originatore
BEMFOLA	Follitropina alfa da DNA ricombinante	27/03/2014	27/03/2015
OVALEAP	Follitropina alfa da DNA ricombinante	27/09/2013	29/08/2016
GONAL	Follitropina alfa da DNA ricombinante	20/10/1995	originatore
ABASAGLAR	Insulina glargine	09/09/2014	28/01/2016
LANTUS	Insulina glargine	09/06/2000	originatore
OMNITROPE	Somatropina	12/04/2006	10/04/2008
GENOTROPIN	Somatropina	13/03/1998	originatore
INHIXA	Enoxaparina sodica	15/09/2016	11/12/2017
ENOXAPARINA ROVI	Enoxaparina sodica	29/11/2017	15/03/2018
CLEXANE	Enoxaparina sodica	01/02/1993	originatore

NOTA INTRODUTTIVA ALLA LETTURA

Definizione di biosimilare

Il termine “biosimilare” indica un medicinale simile a un farmaco biologico di riferimento, già autorizzato nell’Unione Europea, di cui sia scaduta la copertura brevettuale.

Il concetto di “medicinale biologico simile” è stato introdotto nella legislazione dell’Unione Europea dalla Direttiva 2001/83/CE e s.m.

L’articolo 10 della Direttiva 2004/27/CE ha fornito una definizione di prodotto biosimilare recepita nella normativa italiana all’articolo 10 punto 7 del Decreto Legislativo n. 219/2006: “Quando un medicinale biologico, simile a un medicinale biologico di riferimento, non soddisfa le condizioni della definizione di medicinale generico a causa, in particolare, di differenze attinenti alle materie prime o di differenze nei processi di produzione del medicinale biologico e del medicinale biologico di riferimento, il richiedente è tenuto a fornire i risultati delle appropriate prove precliniche o delle sperimentazioni cliniche relative a dette condizioni. I dati supplementari da fornire soddisfano i criteri pertinenti di cui all’allegato tecnico sulla domanda di AIC e le relative linee guida. Non è necessario fornire i risultati delle altre prove e sperimentazioni contenuti nel dossier del medicinale di riferimento. Se i risultati presentati non sono ritenuti sufficienti a garantire l’equivalenza del biogenerico o biosimilare con il medicinale biologico di riferimento è presentata una domanda nel rispetto di tutti i requisiti previsti dall’articolo 8.”

Negli anni, l’Agenzia Europea per i Medicinali (European Medicines Agency, EMA) ha diffuso alcuni documenti inerenti la definizione di medicinale biosimilare, in termini di qualità, non-clinica e clinica (Guideline on similar biological products, the so-called ‘overarching guideline’ -

CHMP/437/04 Rev. 1; Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance – quality issues – EMA/CHMP/BWP/247713/2012; Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues - EMEA/CHMP/BMWP/42832/2005 Rev1) nei quali viene fornita la definizione di medicinale biosimilare: “Per medicinale biosimilare si intende un medicinale sviluppato in modo da risultare simile a un medicinale biologico che è già stato autorizzato (il cosiddetto “medicinale di riferimento”).

Il principio attivo di un biosimilare e quello del suo medicinale di riferimento sono, di fatto, la stessa sostanza biologica, tuttavia possono essere presenti differenze minori dovute alla loro natura complessa e alle tecniche di produzione. Come il medicinale di riferimento, il biosimilare presenta un certo grado di variabilità naturale dovuta alla sua specifica origine biologica. Un biosimilare è approvato quando è stato dimostrato che tale variabilità naturale ed eventuali differenze rispetto al medicinale di riferimento non influiscono sulla qualità, sicurezza e sull'efficacia.

Autorizzazione dei biosimilari

I farmaci biosimilari sono autorizzati con una procedura centralizzata europea, quando derivano da processi biotecnologici (Annex I Reg. 726/2004) o se il medicinale di riferimento è stato autorizzato con procedura centralizzata. Negli altri casi può essere utilizzata una delle altre procedure previste dalla normativa europea e nazionale.

Le linee guida dell'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) sui biosimilari prevedono l'individuazione di un “prodotto di riferimento” (originatore), rispetto al quale il biosimilare deve dimostrare di essere comparabile, in relazione a qualità, efficacia e sicurezza, i tre pilastri essenziali su cui si basano le autorizzazioni all'immissione in commercio (AIC) di tutti i medicinali.

Monitoraggio

Nell'ambito delle verifiche periodiche sulla sicurezza dei medicinali previste dalla normativa, i medicinali biologici e biotecnologici sono sottoposti a monitoraggio e valutazione periodica. Per questa attività EMA designa uno Stato Membro come “Rapporteur”, che condivide tale valutazione con tutte le autorità competenti europee.

Originatori e biosimilari: informazioni generali

Principio attivo: ADALIMUMAB

Originatore: Humira

Il principio attivo di Humira, adalimumab, è un anticorpo monoclonale (un tipo di proteina) progettato per riconoscere il fattore di necrosi tumorale (TNF) e legarsi ad esso. Legandosi al TNF, adalimumab ne blocca l'attività, riducendo così l'infiammazione e altri sintomi delle malattie infiammatorie croniche per le quali Humira è indicato: psoriasi a placche, artrite psoriasica, artrite reumatoide, spondiloartrite assiale, malattia di Crohn, colite ulcerosa, artrite idiopatica giovanile poliarticolare ed artrite attiva associata a entesite, idrosadenite suppurativa e uveite non infettiva.

Biosimilari: Amgevita, Cyltezo, Imraldi

Amgevita, Imraldi e Cyltezo sono stati autorizzati con procedura centralizzata rispettivamente il 21 marzo 2017, il 24 agosto 2017 e il 10 novembre 2017.

Sono disponibili come soluzione iniettabile sottocutanea in una siringa o penna preriempita. La dose dipende dalla patologia da trattare e nei bambini è solitamente calcolata in base al peso corporeo e all'altezza. Dopo la dose iniziale, Amgevita è somministrato per due settimane, a settimane alterne; tuttavia, può essere somministrato con cadenza settimanale in determinate situazioni cliniche.

In considerazione della recente commercializzazione e dell'assenza di segnalazioni non sono forniti dati di confronto su originatore e biosimilari.

Principio attivo: ETANERCEPT

Originatore: Enbrel

Enbrel è un medicinale autorizzato con procedura centralizzata contenente il principio attivo etanercept, una proteina in grado di bloccare l'attività di un messaggero chimico presente nell'organismo, denominato fattore di necrosi tumorale (TNF-alfa), che è coinvolto nei processi infiammatori delle malattie degenerative articolari. Etanercept funziona da recettore solubile per il TNF-alfa prodotto con la tecnologia del DNA ricombinante.

È autorizzato per il trattamento delle seguenti malattie: artrite reumatoide; forme di artrite idiopatica giovanile; artrite psoriasica negli adulti che hanno evidenziato una risposta inadeguata ad altri trattamenti; spondilite anchilosante grave negli adulti che hanno evidenziato una risposta inadeguata ad altri trattamenti; psoriasi a placche negli adulti con malattia da moderata a grave e nei pazienti di almeno sei anni di età con malattia cronica grave; spondiloartrite assiale non radiografica.

È disponibile in flaconcini contenenti una polvere per soluzione iniettabile, in siringhe e in penne preriempite con soluzione iniettabile nel dosaggio di 10, 25 e 50 mg somministrati per via sottocutanea. È stato autorizzato in Europa il 3 febbraio 2000.

Il dosaggio raccomandato varia tra le diverse indicazioni terapeutiche. Per la maggior parte di esse, il dosaggio per adulti è di 25 mg assunto due volte a settimana (BIW) o di 50 mg una volta a settimana (QW) come iniezione sottocutanea.

Gli effetti indesiderati più comuni di Enbrel (osservati in più di 1 paziente su 10) sono reazioni in corrispondenza del sito di iniezione (inclusi sanguinamento, ecchimosi, arrossamento, prurito, dolore e gonfiore) e infezioni (inclusi raffreddore, infezioni polmonari, infezioni della vescica e della pelle).

Biosimilari: Benepali, Erelzi, Lifmior

Benepali è stato autorizzato il 14 gennaio 2016 e commercializzato a partire dal 17 ottobre 2016. È indicato nel trattamento dell'artrite reumatoide, artrite psoriasica, spondiloartrite assiale (spondilite anchilosante e spondiloartrite assiale non radiografica), artrite idiopatica giovanile, placca psoriasica e placca psoriasica pediatrica.

Il dosaggio approvato per tutte le indicazioni terapeutiche, negli adulti, corrisponde a 25 mg di etanercept somministrate due volte a settimana, o in alternativa, 50 mg somministrati una volta a settimana.

Erelzi è stato autorizzato il 23 giugno 2017 e commercializzato dal 9 marzo 2018. È utilizzato per il trattamento delle seguenti patologie: artrite reumatoide, talune forme di artrite idiopatica giovanile, psoriasi a placche negli adulti e nei bambini, artrite psoriasica negli adulti e negli adolescenti, spondilite anchilosante negli adulti, spondiloartrite assiale negli adulti quando non sono presenti anomalie individuate ai raggi X.

Erelzi è disponibile sotto forma di siringhe e penne preriempite contenenti una soluzione iniettabile. L'iniezione è somministrata sotto la cute e il paziente o la persona che lo assiste può eseguirla dopo aver ricevuto adeguate istruzioni.

Lifmior non è ancora commercializzato.

Principio attivo: INFLIXIMAB

Originatore: Remicade

Remicade è stato autorizzato il 13 agosto 1999 ed è in commercio dal 2000. È una polvere per la preparazione di una soluzione per infusione (flebo in vena). Contiene il principio attivo infliximab, un anticorpo monoclonale sviluppato per legarsi al fattore di necrosi tumorale alfa (TNF-alfa).

Remicade è impiegato nei casi in cui altri medicinali o trattamenti non abbiano dato una risposta adeguata in soggetti adulti affetti dalle seguenti patologie: artrite reumatoide in cui Remicade è impiegato in associazione a metotressato, malattia di Crohn, colite ulcerosa, spondilite anchilosante, artrite psoriasica, psoriasi.

La dose di Remicade per l'artrite reumatoide è solitamente di 3 mg per chilogrammo di peso corporeo, sebbene tale dose possa essere aumentata in caso di necessità.

Biosimilari: Inflectra, Remsima, Flixabi, Zessly

Inflectra, Remsima, Flixabi, Zessly contengono il principio attivo infliximab. Inflectra e Remsima sono stati autorizzati il 10 settembre 2013 e commercializzati a partire da febbraio 2015, mentre Flixabi è stato autorizzato il 25 maggio 2016 e commercializzato da giugno 2017.

Inflectra, Remsima e Flixabi sono disponibili in commercio nella forma farmaceutica polvere per concentrato per soluzione per infusione. I dosaggi variano in base alle indicazioni terapeutiche e alla fascia di età.

Zessly non è ancora in commercio.

Principio attivo: RITUXIMAB

Originatore: MabThera

MabThera è stato autorizzato con procedura centralizzata il 2 giugno 1998. È utilizzato nel trattamento delle seguenti patologie: linfoma follicolare e linfoma non-Hodgkin diffuso a grandi

cellule B, leucemia linfocitica cronica, grave forma di artrite reumatoide, GPA o granulomatosi di Wegener e poliangite microscopica (MPA).

Biosimilari: Truxima, Rixathon e Riximyo

Truxima, Rixathon e Riximyo sono stati autorizzati con procedura centralizzata rispettivamente il 16 febbraio 2017, il 14 giugno 2017 e il 14 giugno 2017. Truxima è commercializzato dal 4 settembre 2017, Rixathon da febbraio 2018. I biosimilari Truxima e Rixathon presentano le stesse indicazioni terapeutiche dell'originatore, mentre Riximyo non ha l'indicazione "leucemia linfocitica cronica". Sono disponibili nella formulazione di concentrato per la preparazione di una soluzione per infusione endovenosa.

Principio attivo: FILGRASTIM

Originatore: Neupogen (Granulokine)

È un fattore stimolante le colonie di granulociti umani (G-CSF), che regola la produzione di neutrofili all'interno del midollo osseo e influenza la proliferazione dei progenitori dei neutrofili, la differenziazione e l'attivazione funzionale selezionata delle cellule terminali. G-CSF endogeno è una glicoproteina prodotta da monociti, fibroblasti e cellule endoteliali.

È indicato per:

- ridurre la durata della neutropenia e l'incidenza della neutropenia febbrile in pazienti trattati con chemioterapia citotossica standard per affezioni maligne (con l'eccezione della leucemia mieloide cronica e delle sindromi mielodisplastiche) e nel ridurre la durata della neutropenia in pazienti sottoposti a terapia mieloablativa seguita da trapianto di midollo osseo considerati a maggior rischio di neutropenia severa prolungata;
- la mobilizzazione delle cellule progenitrici del sangue periferico (PBPC);
- incrementare la conta dei neutrofili e per ridurre l'incidenza e la durata delle complicanze infettive in pazienti, bambini o adulti, con neutropenia grave congenita, ciclica o idiopatica, con una CAN (conta assoluta dei neutrofili) $<0,5 \times 10^9/l$ e una storia di infezioni gravi o ricorrenti, una somministrazione a lungo termine;
- ridurre il rischio di infezioni batteriche quando non siano appropriate altre opzioni per controllare la neutropenia nel trattamento della neutropenia persistente (CAN uguale o minore di $1,0 \times 10^9 /l$) in pazienti con infezione da HIV avanzata.

Biosimilari: Zarzio, Tevagrastim, Nivestim, Accofil

I biosimilari sono sette (Ratiograstim, Tevagrastim, Filgrastim Hexal, Zarzio, Nivestim, Grastofil, Accofil), di cui quattro disponibili in Italia: Zarzio, Tevagrastim, Nivestim, Accofil. Il primo a essere commercializzato è stato Zarzio il 27 gennaio 2010, seguito da Tevagrastim, Nivestim e Accofil. I medicinali Ratiogastrim e Grastofil non sono in commercio, Filgrastim Hexal non risulta autorizzato in Italia.

Principio attivo: EPOIETINA ALFA

Originatore: Eprex

EPREX è stato autorizzato nell'Unione Europea il 4 agosto 1988. Il principio attivo di EPREX, epoetina alfa, è una replica dell'ormone eritropoietina e funziona esattamente come l'ormone naturale, stimolando la produzione di globuli rossi nel midollo osseo.

EPREX è indicato per il trattamento dell'anemia sintomatica associata a insufficienza renale cronica (IRC). EPREX è indicato in pazienti adulti che fanno parte di un programma di predonazione per aumentare la quantità di sangue autologo. È indicato in pazienti adulti che non presentino carenze di ferro, prima di un intervento elettivo di chirurgia ortopedica maggiore, ritenuti a elevato rischio di complicazioni da trasfusione, per ridurre l'esposizione a trasfusioni di sangue allogenico. EPREX è indicato per il trattamento dell'anemia sintomatica (concentrazione di emoglobina ≤ 10 g/dL) in adulti con sindromi mielodisplastiche (MDS) primarie a rischio basso o intermedio-1 e con bassa eritropoietina sierica (< 200 mU/mL).

Biosimilari: Binocrit, Abseamed, Epoietina Alpha Hexal (non autorizzato in Italia)

I biosimilari sono stati autorizzati in tutta l'UE il 28 agosto 2007. Sono disponibili in siringhe preriempite di diversi dosaggi e sono somministrati tramite iniezione in vena o iniezione sottocutanea, in base all'affezione per cui è trattato il paziente.

In Italia il primo biosimilare commercializzato è stato Binocrit, a partire dal 31 ottobre 2012. Abseamed ed Epoietina Alfa Hexal non risultano commercializzati.

Sebbene il Retacrit sia una epoietina zeta, è da considerarsi a tutti gli effetti un biosimilare dell'EPREX.

Gli studi hanno mostrato che gli effetti di tali medicinali sono equivalenti a quelli di Eprex nell'aumentare e mantenere la conta delle cellule del sangue nei pazienti con insufficienza renale cronica o sottoposti a chemioterapia.

Principio attivo: FOLLITROPINA ALFA DA DNA RICOMBINANTE

Originatore: Gonal-f

GONAL-f è stato autorizzato il 20 ottobre 1995. Contiene il principio attivo follitropina alfa, una copia dell'ormone naturale FSH. È disponibile come soluzione iniettabile in una penna preriempita e come polvere e solvente per la preparazione di una soluzione iniettabile.

È usato per il trattamento di:

- donne adulte (di età pari o superiore ai 18 anni) non in grado di ovulare e che non rispondono al trattamento con clomifene;
- donne adulte sottoposte a tecniche di riproduzione assistita come la fecondazione in vitro;
- donne adulte con grave insufficienza dell'ormone luteinizzante (LH) e dell'ormone follicolo stimolante (FSH);
- uomini adulti con ipogonadismo ipogonadotropo; è usato insieme alla gonadotropina corionica umana (hCG) per stimolare la produzione di sperma.

GONAL-f è somministrato mediante iniezione sottocutanea una volta al giorno.

Biosimilari: Bemfola, Ovaleap

Bemfola è stato autorizzato il 27 marzo 2014 ed è in commercio dal 27 marzo 2015. Ovaleap è stato autorizzato il 27 settembre 2013 ed è in commercio dal 29 agosto 2016. I biosimilari presentano le stesse indicazioni terapeutiche di Gonal-f. Sono disponibili sotto forma di soluzione iniettabile in penna preriempita e sono somministrati mediante iniezione sottocutanea una volta al giorno.

Principio attivo: INSULINA GLARGINE

Originatore: Lantus

Lantus è una soluzione per iniezione contenente il principio attivo insulina glargine. È disponibile in flaconcini, cartucce e penne preriempite monouso (OptiSet e SoloStar). È usato per trattare il diabete in pazienti a partire dai due anni di età. È somministrato una volta al giorno.

Originatore: Toujeo

Toujeo è stato autorizzato con procedura centralizzata il 27 giugno 2000. È una soluzione iniettabile contenente il principio attivo insulina glargine. Toujeo 300 unità/ml è disponibile in penne SoloStar preriempite. Il dosaggio da 100 unità/ml è approvato in flaconcini, cartucce, penne preriempite.

Biosimilari: Abasaglar, LUSDUNA, Semglee

Abasaglar, LUSDUNA e Semglee sono stati autorizzati con procedura centralizzata rispettivamente il 9 settembre 2014, il 3 gennaio 2017 e il 22 marzo 2018. Abasaglar è commercializzato dal 28 gennaio 2016.

Sono indicati nel trattamento del diabete negli adulti e nei bambini a partire dai due anni di età. Sono disponibili sotto forma di flaconcini, cartucce o penne preriempite monouso.

Principio attivo: SOMATROPINA

Originatore: Genotropin

Genotropin è in commercio dal 1998 ed è utilizzato per trattare i bambini che:

- non crescono normalmente a causa di un deficit dell'ormone della crescita;
- sono di bassa statura a causa di una malattia renale cronica o di sindrome di Turner;
- sono di bassa statura, nati piccoli in rapporto all'età gestazionale e non hanno recuperato all'età di quattro anni o più;
- sono affetti dalla sindrome di Prader-Willi.

È somministrato per migliorare la crescita e la struttura corporea (riducendo la massa grassa e aumentando la massa muscolare). Inoltre, è usato anche come terapia di sostituzione per pazienti adulti con marcato deficit dell'ormone della crescita che può avere avuto inizio in età adulta o durante l'infanzia.

Biosimilare: Omnitrope

Omnitrope è stato autorizzato con procedura centralizzata il 12 aprile 2006 ed è in commercio dal 16 marzo 2007. È disponibile sotto forma di una polvere con solvente per la preparazione di una soluzione iniettabile oppure sotto forma di una soluzione pronta per l'uso in una cartuccia. È somministrato mediante iniezione sottocutanea una volta al giorno.

Principio attivo: ENOXAPARINA SODICA

Originatore: Clexane/Clexane T

Clexane/Clexane T rientra tra gli anticoagulanti. Il principio attivo è enoxaparina sodica, eparina a basso peso molecolare con un peso molecolare medio di circa 4.500 dalton, in cui sono state

separate le attività antitrombotiche e anticoagulanti dell'eparina standard. Nell'Unione Europea è stato autorizzato per la prima volta in Francia, il 3 aprile 1987. È indicato negli adulti per:

- profilassi del tromboembolismo venoso (TEV) nei pazienti chirurgici a rischio moderato e alto, in particolare quelli sottoposti a chirurgia ortopedica o generale, compresa la chirurgia oncologica;
- profilassi del tromboembolismo venoso in pazienti non chirurgici affetti da una patologia acuta (come ad esempio insufficienza cardiaca acuta, insufficienza respiratoria, infezioni gravi o malattie reumatiche) e mobilità ridotta ad aumentato rischio di tromboembolismo venoso;
- trattamento della trombosi venosa profonda (TVP) e dell'embolia polmonare (EP), ad esclusione dell'EP che potrebbe richiedere terapia trombolitica o chirurgica;
- prevenzione della formazione di trombi nella circolazione extracorporea in corso di emodialisi.
- trattamento dell'angina instabile e dell'infarto del miocardio senza sopraslivellamento del tratto ST (NSTEMI) in associazione con acido acetilsalicylico orale e per il trattamento dell'infarto miocardico acuto con sopraslivellamento del tratto ST (STEMI), inclusi i pazienti gestiti con la sola terapia farmacologica o da sottoporre a successivo intervento coronarico percutaneo (PCI), nella sindrome coronarica acuta.

Biosimilari: Inhixa e Enoxaparina Rovi

Il primo biosimilare commercializzato è stato Inhixa, a partire dal 11 dicembre 2017; Enoxaparina Rovi è invece entrato in commercio il 15 marzo 2018.

Il medicinale di riferimento per Inhixa è Clexane. La data di autorizzazione in tutti i Paesi dell'Unione Europea è il 14 settembre 2016.

Gli studi hanno dimostrato che Inhixa ha una struttura e un'attività biologica molto simili a Clexane e ha lo stesso effetto sui fattori di coagulazione del sangue. Anche i profili di sicurezza dei due medicinali sono stati giudicati simili, sulla base degli esami di laboratorio.

Enoxaparina ROVI è stato autorizzato il 24 febbraio 2017 attraverso una procedura decentrata (DCP), il cui Stato Membro di Riferimento (RMS) è la Germania. Attualmente è approvato in 16 Paesi in Europa (Regno Unito, Estonia, Germania, Spagna, Austria, Svezia, Slovenia, Croazia, Norvegia, Italia, Francia, Lettonia, Romania, Slovacchia, Ungheria e Bulgaria).

Analisi delle segnalazioni

Le analisi sono state effettuate sulle segnalazioni inserite fino al 15 novembre 2018 nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF) in cui si riportano sospette reazioni avverse da farmaci biologici; l'estrazione dei dati si riferisce a periodi differenti per ogni molecola in relazione alla diversa data di prima commercializzazione del biosimilare e alla data di inserimento della prima segnalazione per il biosimilare; nel caso di biosimilari in commercio da molti anni le analisi sono limitate al periodo 2016-2017, per renderle confrontabili con i dati disponibili per gli altri medicinali valutati.

Sono stati considerati:

- la numerosità dei casi, la distribuzione nel tempo, la gravità delle reazioni segnalate, la distribuzione per classe sistemica organica (SOC - System Organ Class) delle reazioni e i termini preferiti (PTs – preferred terms) delle reazioni più ricorrenti per ogni medicinale;
- i tassi di segnalazione. Il tasso di segnalazione è stato ottenuto calcolando il rapporto tra il numero di segnalazioni e i dati di esposizione per ogni singolo medicinale, forniti dall'OsMed (Osservatorio Nazionale sull'Impiego dei Medicinali) ed espressi in DDD (Defined Daily Dose); per il 2018 è stata effettuata una proiezione al 15 novembre 2018 calcolata sulla base dei dati effettivi OsMed al 30 giugno 2018. Per il calcolo dei tassi le segnalazioni sono state selezionate per data di inserimento in rete e non per data di insorgenza della reazione, in quanto questa voce non sempre è specificata nelle schede;
- la numerosità delle reazioni codificate con i termini preferiti secondo la nomenclatura utilizzata nel dizionario medico MedDRA frequentemente utilizzati, come mancanza di efficacia o progressione di malattia, senza però considerare tutte le possibili descrizioni di situazioni simili (ritardi di risposta oppure segni o sintomi della malattia per cui è indicato lo specifico farmaco, ad esempio ritardo di crescita con somatotropina). I tassi relativi alle sospette reazioni di mancanza di efficacia riguardano le reazioni nel loro insieme e non i casi segnalati, in quanto in una stessa scheda può essere riportato più di un termine;
- distribuzione geografica delle segnalazioni e dei tassi di segnalazione.

In generale, dall'analisi sull'andamento delle segnalazioni e dall'analisi qualitativa delle reazioni segnalate (gravità, SOC e PT) non si evidenziano particolari problemi di sicurezza. Per alcuni principi attivi si riscontrano tassi di segnalazione particolarmente elevati in alcune Regioni, il che indica la presenza di fattori locali indipendenti dal profilo di sicurezza del medicinale.

Per tale ragione, in particolare per etanercept, infliximab e rituximab, sono state effettuate altre due analisi: una finalizzata a verificare l'esistenza di provvedimenti regionali che possano aver avuto un impatto sull'andamento delle segnalazioni (sezione 3), l'altra di approfondimento delle segnalazioni dei biosimilari di questi principi attivi nelle regioni con più di 10 segnalazioni nel 2018 (sezione 4).

In merito alla prima analisi è stato chiesto a ogni singola Regione di comunicare formalmente se fossero stati emanati provvedimenti regionali (delibere, linee di indirizzo o altro) sulla prescrizione dei biosimilari sopra specificati con potenziale impatto sulle segnalazioni di sospetta reazione avversa.

All'indagine hanno risposto tutte le Regioni e le Province autonome.

Sono state emanate disposizioni regionali con modalità diverse come di seguito riportato:

- in 14 Regioni con specifiche determine/delibere;
- in 5 Regioni con circolari/note/linee di indirizzo/documenti regionali;
- in una Regione esiste una procedura aziendale USL ad hoc.

In 17 Regioni, al medico prescrittore che ritiene necessario utilizzare un farmaco diverso da quello a prezzo più basso previsto nella procedura di gara è richiesta una relazione clinica che documenti le motivazioni della scelta. Tale relazione non è inviata ad AIFA ma rimane a livello regionale. In 5 Regioni, oltre alla relazione clinica (descritta come esaustiva/dettagliata/ecc.), laddove si indichi assenza di efficacia o reazione avversa (ADR) insorta durante un precedente trattamento con farmaco biologico a più basso costo come motivazione per sceglierne uno a costo più elevato (vedere sezione 3 “Analisi dei provvedimenti regionali”), è richiesto anche il codice o la copia della scheda di segnalazione di sospetta reazione avversa inserita nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF).

L’approfondimento sulle segnalazioni dei biosimilari di etanercept, infliximab e rituximab nelle Regioni che nel 2018 hanno avuto più di dieci segnalazioni evidenzia situazioni differenti per medicinale e per Regione:

BENEPALI (etanercept)

Il tasso Benepali/Enbrel varia da 16 in Sardegna a 0,28 in Lombardia; in tutte le Regioni la maggior parte delle segnalazioni si riferisce a mancanza di efficacia e si tratta, nella maggioranza dei casi, di reazioni non gravi. Solo in Sardegna, le 9 segnalazioni di mancanza di efficacia sono state giudicate gravi. L’informazione, se trattasi o meno di switch, è riportata in un numero variabile di segnalazioni nelle diverse regioni esaminate.

Il maggior numero di casi segnalati proviene generalmente da un paio di strutture per regione.

REMSIMA/INFLECTRA/FLIXABI (infliximab)

Il tasso di segnalazione di sospetta reazione avversa Remsima/Remicade è generalmente basso, salvo in Sicilia, dove è pari a 2,28; in questa regione 20 segnalazioni su 39 sono relative a una sospetta inefficacia del farmaco Remsima, tuttavia solo in una viene riportato lo switch da originatore a biosimilare.

Il tasso Inflectra/Remicade mostra valori generalmente più elevati rispetto ai tassi Remsima/Remicade con un picco in Emilia Romagna (39) dove però solo 2 segnalazioni su 19 sono relative a una sospetta mancanza di efficacia. Il tasso Flixabi/Remicade è inferiore a 0,5 ed è stato valutato solo nella Regione Lombardia relativamente al 2018; nessuna di queste segnalazioni era relativa a mancanza di efficacia.

TRUXIMA (Rituximab)

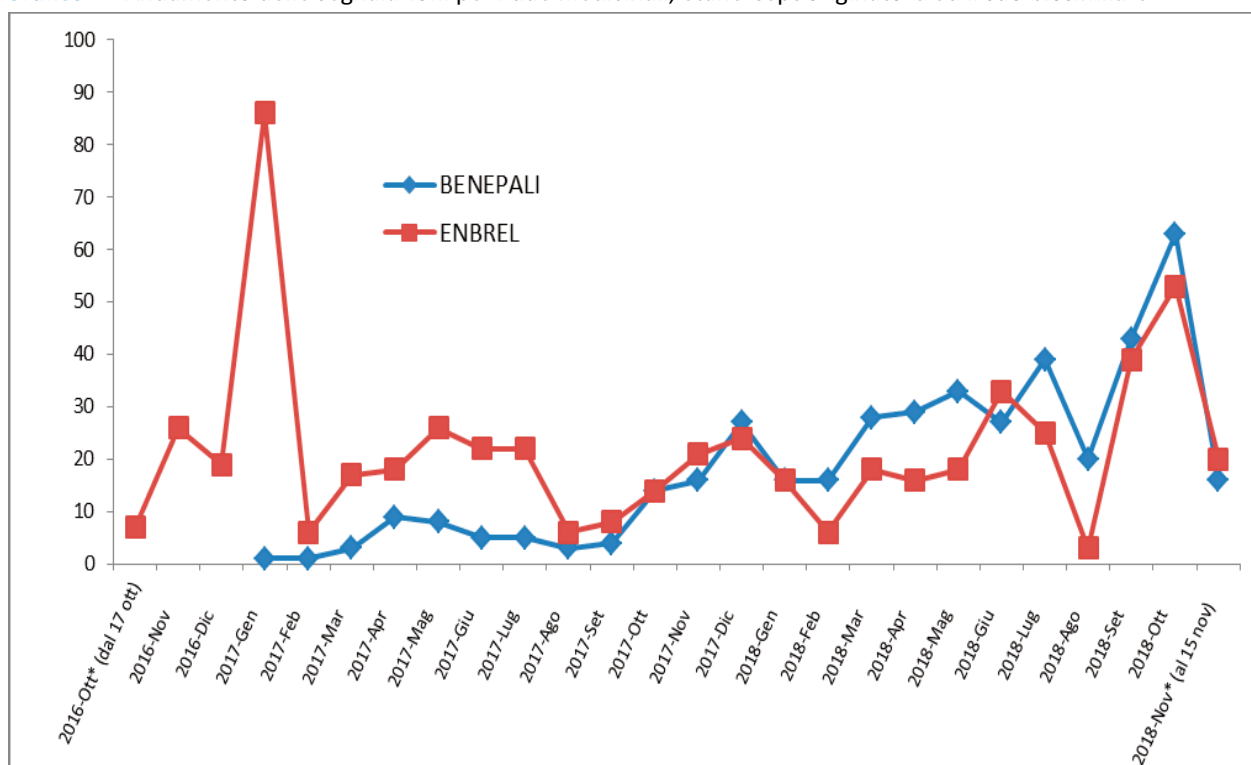
Il tasso Truxima/MabThera varia da 2,5 (Toscana) a 21,7 (Lazio). Nelle quattro regioni analizzate è stata riportata solo una segnalazione di mancanza di efficacia, nella quale viene descritto lo switch da originatore a biosimilare e, dopo il fallimento terapeutico con il biosimilare, la ripresa della terapia con l’originatore.

ETANERCEPT

Le prime segnalazioni di Benepali risalgono a gennaio 2017 e quindi gli approfondimenti prendono in considerazione solo gli anni 2017 e 2018. Per Erelzi, alla data del 15 novembre 2018, non risultano inserite segnalazioni in rete.

L'andamento delle segnalazioni per i due medicinali, etanercept originatore e biosimilare, è riportata nel grafico sottostante; le segnalazioni di Enbrel sono passate da 270 nel 2017 a 243 nel 2018, quelle di Benepali sono aumentate da 96 nel 2017 a 330 nel 2018, in linea con i consumi stimati (dati OsMed) per i due farmaci.

Grafico 1 - Andamento delle segnalazioni per i due medicinali, etanercept originatore ed il suo biosimilare



Anche i consumi hanno avuto delle variazioni consistenti nei due anni. Una proiezione dell'esposizione al 15 novembre 2018 mostra una riduzione del 28% delle DDD di Enbrel e un aumento del 133% delle DDD di Benepali.

Tabella 2 - DDD per originatore e biosimilare dell'etanercept

Nome commerciale	DDD 2017	DDD 2018 (stima su dati Osmed)	Δ% DDD 2018 vs 2017
Enbrel (originatore)	5.371.573	3.871.754	-28%
Benepali	763.131	1.775.524	+133%

DDD 2018: si tratta di una proiezione al 15 novembre 2018 calcolata sulla base dei dati effettivi OsMed al 30 giugno 2018. Le DDD al 30 giugno 2018 sono state divise per 6 e poi moltiplicate per 10.5.

Tabella 3 - Tasso di segnalazione per originatore e biosimilare dell'etanercept

Nome commerciale	Tasso segnalazione per milione ab 2017	Tasso segnalazione per milione di DDD 2018	Δ% DDD del tasso di segnalazione
Enbrel (originatore)	50	64	+ 27%
Benepali	126	186	+ 48%
Rapporto B/E	2,5	2,9	

Il rapporto Benepali/Enbrel relativamente al tasso di segnalazione è in crescita perché nel 2017 era pari a 2,5 mentre nel 2018 è stato 2,9, dato giustificabile dal c.d. "Effetto Weber".

L'effetto Weber, ovvero il fenomeno di "reporting influenzato dai consumi dei farmaci e dal tempo di commercializzazione", prevede che sia attesa l'ipersegnalazione di reazioni avverse alla fine del secondo anno dalla data di autorizzazione e può portare a un *bias* nella valutazione. In merito alla gravità delle reazioni avverse segnalate, la proporzione di quelle gravi è simile tra Enbrel (19%) e Benepali (17%); relativamente alla tipologia di reazioni si riporta la distribuzione per classe sistemica organica (SOC) per ciascun medicinale e i primi dieci termini (PT) maggiormente riferiti nella descrizione delle reazioni avverse relativamente al 2018.

Tabella 4 - Numero di segnalazioni per originatore e biosimilare dell'etanercept, per classe sistemica organica (SOC) del dizionario MedDRA

MedDRA SOC	BENEPALI	ENBREL
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	264	317
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	90	61
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	71	54
Infezioni ed infestazioni	26	69
Patologie gastrointestinali	20	21
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	19	19
Patologie del sistema nervoso	18	18
Tumori benigni, maligni e non specificati (incl cisti e polipi)	6	26
Esami diagnostici	15	13
Problemi di prodotto	16	8
Patologie dell'occhio	9	13
Traumatismi, intossicazioni e complicazioni da procedura	13	8
Patologie del sistema emolinfopoietico	7	7
Patologie vascolari	6	8
Patologie cardiache	4	4
Disturbi del sistema immunitario	4	4
Patologie renali e urinarie	4	3
Patologie dell'orecchio e del labirinto	5	1
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	2	4
Patologie epatobiliari	1	2
Patologie congenite, familiari e genetiche		2
Disturbi psichiatrici	2	

Disturbi del metabolismo e della nutrizione		1
Procedure mediche e chirurgiche	1	

Tabella 5 - Numero di segnalazioni per originatore e biosimilare dell'etanercept, per termine preferito (PT) del dizionario MedDRA

MedDRA PT	BENEPALI	ENBREL
Farmaco inefficace	170	218
Non rispondente alla terapia	19	31
Artrite	25	23
Orticaria	22	16
Artralgia	17	17
Psoriasi	17	13
Prurito	17	7
Condizione aggravata	13	10
Reazione in sede di iniezione	9	12
Artrite reumatoide	17	2

Tabella 6 - Numero di segnalazioni per originatore e biosimilare dell'etanercept, per termine preferito (PT) del dizionario MedDRA, relativamente alle reazioni di sospetta mancanza di efficacia

MedDRA PT	Benepali	Enbrel
Farmaco inefficace	170	218
Prodotto terapeutico inefficace	1	
Dispositivo inefficace		2
Progressione di malattia	2	1
Recidiva di malattia	2	
Effetto farmacologico diminuito	5	3
Effetto farmacologico incompleto		2
Non rispondente alla terapia	19	31
Condizione aggravata	13	10
Problema di uso del prodotto	1	
Problema di potenza misurata del prodotto	3	
Problema di sostituzione del prodotto	12	
Totale	228	267

Tutti i PT MedDRA	720	763
% ADR di mancata efficacia sul totale delle ADR	32%	35%

DDD (2017-2018*)	2.538.655	9.243.328
Tasso reazioni relative a mancata efficacia per milione di DDD	90	29

In merito alla provenienza geografica delle segnalazioni si può notare una disomogeneità territoriale con tassi di segnalazione più elevati in alcune regioni, il che fa ipotizzare l'intervento di fattori locali, indipendenti dal profilo di sicurezza dei medicinali.

Tabella 7 - Distribuzione regionale del numero di segnalazioni, tasso di segnalazione e rapporto tra i tassi di segnalazione per originatore e biosimilare dell'etanercept (2017-2018)

Regioni	Enbrel - Segnalazioni		Benepali - Segnalazioni		Enbrel - Tasso di segnalazione 1.000.000 DDD		Benepali - Tasso di segnalazione 1.000.000 DDD		Rapporto Tasso di segnalazione Benepali/Enbrel
	2017	2018*	2017	2018*	2017	2018*	2017	2018*	
Toscana	1	6	4	92	2	36	49	463	13
Sicilia	60	47	35	82	147	169	345	625	4
Campania	29	18		29	57	43		395	9
Piemonte		1	12	28		17	82	100	6
Lombardia	85	100	3	24	142	228	42	64	
Emilia Romagna	12	7	9	20	28	18	182	188	11
Sardegna	1	2	1	17	4	15	143	239	16
Lazio	16	9	5	8	28	21	54	46	2
Calabria	19	32		5	78	163		193	1
Friuli Venezia Giulia		1	2	3		12	54	47	4
Prov. Auton. Trento				3	-	0		136	
Puglia	7	2	4	2	15	5	349	89	17
Veneto	4		3	2	11		57	15	
Liguria	1	1	2	1	11	15	73	19	1
Umbria		1		1		8		220	26
Abruzzo	1			0	6		-	-	
Marche	1	1		0	5	6	-	-	
Prov. Auton. Bolzano			4	0	-	0	219	-	
Valle d'Aosta				0	-	0	-	-	

Le segnalazioni di mancanza di efficacia sono più frequenti per Benepali (rapporto tasso segnalazione Benepali/Enbrel per mancata efficacia pari a 3). Tale tasso di segnalazione risente tuttavia del fatto che le DDD di Benepali siano nettamente inferiori a quelle di Enbrel, oltre che dell'effetto Weber.

Conclusioni

L'andamento delle segnalazioni e il profilo delle reazioni avverse segnalate per originatore e biosimilari sono molto simili.

Un tasso più elevato di segnalazioni si osserva per il biosimilare con un rapporto 3 a 1 verso l'originatore. Al riguardo si fa presente la disomogeneità territoriale dei tassi di segnalazione con differenze regionali verosimilmente legate a fattori locali e indipendenti dal profilo di sicurezza del medicinale.

Inoltre, si ribadisce la possibile influenza dell'effetto Weber, come possibile ulteriore spiegazione al fenomeno di ipersegnalazione rilevato per il biosimilare, la cui commercializzazione è avvenuta in tempi più recenti, al pari della sua diffusione d'uso.

INFLIXIMAB

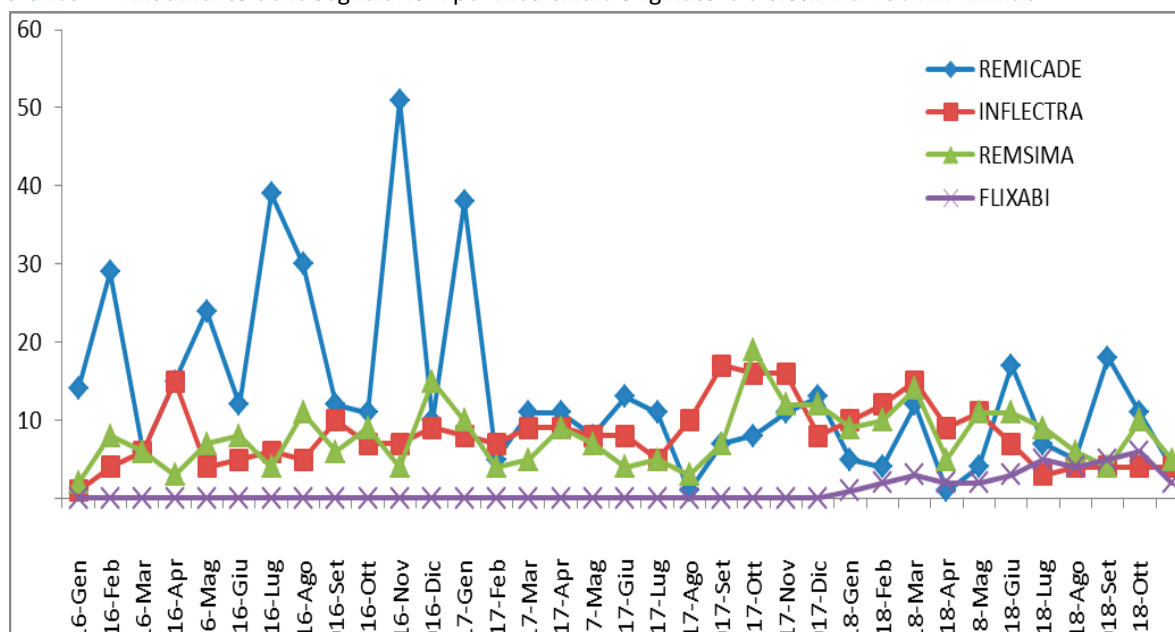
Le prime segnalazioni dei biosimilari di Infliximab sono state inserite nella RNF a partire dal 2015. Per comodità di analisi sono stati presi in considerazione solo gli anni 2016, 2017 e 2018* (dato aggiornato al 15 novembre) selezionando le segnalazioni inserite in RNF a partire dal 1 gennaio 2016. La tabella riporta il numero delle segnalazioni, le DDD e i tassi di segnalazione per ciascun medicinale.

Tabella 8 - Numero di segnalazioni, DDD e tasso di segnalazione per originatore e biosimilari dell'Infliximab (2016-2017-2018)

	N° segn 2016	N° segn 2017	N° segn al 15 nov 2018*	DDD 2016	DDD 2017	DDD 2018 (proiezione al 15 nov)	Tasso segnalazione per milione di DDD- anno 2016	Tasso segnalazione per milione di DDD- anno 2017	Tasso segnalazione per milione di DDD- anno 2018
Remicade (originatore)	253	137	88	3.850.821	2.918.730	1.872.103	66	47	47
Inflectra	79	121	83	637.608	1.456.072	1.677.221	124	83	49
Remsima	83	97	94	1.538.846	2.154.480	1.979.671	54	45	47
Flixabi			35		41.734	583.901			60
Totale	415	355	300	6.027.275	6.571.015	6.112.896			

In merito alla distribuzione mensile si osservano dei picchi per l'originatore nel 2016.

Grafico 2 - Andamento delle segnalazioni per medicinale originatore e biosimilari dell'Infliximab



Relativamente alla tipologia di reazioni si riporta la distribuzione per classe sistemico organica e i primi 10 PT maggiormente segnalati per le varie molecole nel periodo 2016-2018.

Tabella 9 - Numero di segnalazioni per originatore e biosimilari dell'Infliximab, per classe sistemica organica (SOC) del dizionario MedDRA

MedDRA SOC	FLIXABI	INFLECTRA	REMICADE	REMSIMA
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	13	108	250	105
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	19	117	92	105
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	9	75	64	71
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	4	19	87	30
Patologie vascolari	5	32	36	24
Patologie gastrointestinali	5	24	46	18
Infezioni ed infestazioni	2	20	58	11
Patologie del sistema nervoso	5	20	36	20
Traumatismi, intossicazioni e complicazioni da procedura	2	15	25	11
Disturbi del sistema immunitario	1	24	15	4
Patologie cardiache	2	12	14	15
Esami diagnostici	1	3	21	9
Patologie dell'occhio	1	10	9	6
Tumori benigni, maligni e non specificati (incl cisti e polipi)		4	11	5
Patologie del sistema emolinfopoietico		2	5	4
Patologie dell'orecchio e del labirinto	1	3	6	1
Disturbi psichiatrici		3	3	3
Patologie renali e urinarie	1	2	5	1
Patologie epatobiliari		3	4	1
Problemi di prodotto		2	5	
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		1		2
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella			1	2
Patologie congenite, familiari e genetiche			1	
Circostanze sociali				1
Procedure mediche e chirurgiche			1	

Tabella 10 - Numero di segnalazioni per originatore e biosimilari dell'Infliximab, per termine preferito (PT) del dizionario MedDRA (PT con più di 10 segnalazioni)

MedDRA PT	FLIXABI	INFLECTRA	REMICADE	REMSIMA
Farmaco inefficace	1	48	125	47
Dispnea	7	57	37	47
Eritema	5	30	29	31
Orticaria	7	27	28	21
Prurito	1	22	13	17
Rossore	1	25	18	8
Eruzione cutanea	2	22	11	13
Artralgia	2	9	26	10
Reazione correlata a infusione	1	14	17	10
Fastidio al torace		17	13	7

Segnalazioni di mancanza di efficacia sono state effettuate per tutti i medicinali. Tuttavia, rappresentano una percentuale bassa rispetto a tutte le reazioni riportate per ciascun medicinale.

Tabella 11 - Numero di segnalazioni per originatore e biosimilari dell'Infliximab, per termine preferito (PT) del dizionario MedDRA, relativamente alle reazioni di sospetta mancanza di efficacia

MedDRA PT	FLIXABI	INFLECTRA			REMICADE			REMISIMA			TOT
	2018	2016	2017	2018	2016	2017	2018	2016	2017	2018	
Farmaco inefficace	1	10	20	18	66	45	14	6	17	24	221
Non rispondente alla terapia			1		6	2	10		3	5	27
Condizione aggravata		6		1	4	1		1		1	14
Intolleranza a farmaco			1		3	1	1				6
Problema di potenza misurata del prodotto		1			3						4
Dispositivo inefficace							2				2
Progressione di malattia										1	1
Recidiva di malattia		1									1
Effetto farmacologico diminuito							1				1
Problema di sostituzione del prodotto		1									1
TOT	1	19	22	19	82	49	28	7	20	31	278
Tutte le ADR	86	180	245	162	500	240	164	174	175	172	
% ADR di mancata efficacia sul totale delle ADR	1%	11%	9%	12%	16%	20%	17%	4%	11%	18%	

In merito alla provenienza geografica delle segnalazioni si può notare una disomogeneità territoriale con tassi di segnalazione più elevati in alcune regioni, il che fa ipotizzare l'intervento di fattori locali, indipendenti dal profilo di sicurezza dei medicinali.

Tabella 12 - Distribuzione regionale del numero di segnalazioni, e tasso di segnalazione per originatore e biosimilari dell'infliximab (2016-2017-2018)

Distribuzione Geografica								
Regione	Segnalazioni 2016-2018*				Tasso segnalazione			
	Inflectra	Remicade	Remsima	Flixabi	Inflectra	Remicade	Remsima	Flixabi
Emilia Romagna	72	25	2		83	36	36	
Sicilia	66	64	86	5	157	95	169	121
Toscana	66	18	0	4	77	62		79
Lazio	26	20	6		29	20	46	
Veneto	15	9	25	4	381	12	33	38
Nnn (non specificata la regione)	15	62	2					
Friuli Venezia Giulia	9	2	4		41	11	679	
Liguria	6	1	14		120	8	92	
Marche	4	1	9		48	3	35	
Lombardia	3	142	72	17	44	124	52	60
Prov. Auton. Trento	1	0	0		7	0		

Abruzzo	0	2	1		0	8	32	
Calabria	0	110	14		0	313	95	
Prov. Auton. Bolzano	0	0	2		0	0	26	
Puglia	0	0	2		0	0	3	
Sardegna	0	0	3	3	0	0	32	61
Umbria	0	3	4		0	17	64	
Campania	0	19	8	2		21	22	94
Piemonte	0	0	20			0	22	

Conclusioni

I tassi di segnalazione dei biosimilari si sono ridotti nel tempo e nel 2018 sono quasi sovrapponibili al tasso dell'originatore, ad eccezione del tasso di segnalazione dell'ultimo biosimilare immesso in commercio, Flixabi, che a luglio 2017 si trovava in una fase iniziale di utilizzo (possibile effetto Weber). Non si evidenziano particolari differenze nel profilo delle reazioni segnalate, ma si notano differenze regionali verosimilmente legate a fattori locali (linee di indirizzo e/o delibere regionali emanate dalle singole Regioni) ed indipendenti dal profilo di sicurezza del medicinale.

RITUXIMAB

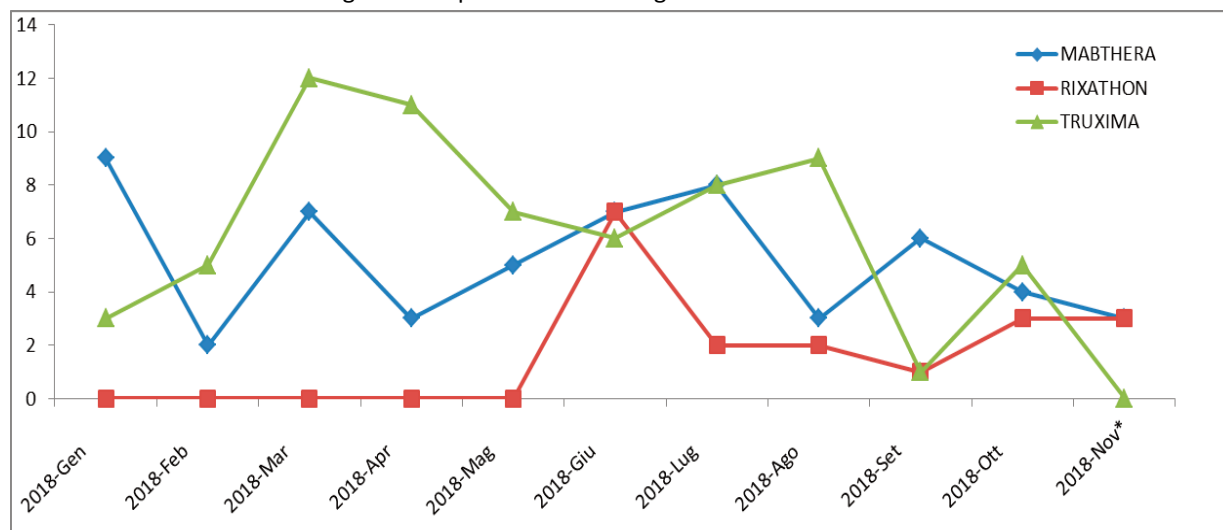
Le prime segnalazioni del biosimilare Truxima sono state inserite in RNF ad ottobre 2017. Si tratta solo di 2 segnalazioni, pertanto le analisi successive sono state condotte prendendo in considerazione esclusivamente l'anno 2018.

Tabella 13 - Numero di segnalazioni, DDD e tasso di segnalazione per originatore e biosimilari del rituximab (2017-2018)

Nome commerciale	2017	2018*	DDD 2017	DDD 2018	Tasso segn per milione di DDD2017	Tasso segn per milione di DDD2018
MabThera (originatore)	110	57	11.867.985	7485268	9	8
Truxima	2	67	355.135	1191523	6	56
Rixathon	-	18	-	Non disponibile	-	Non disponibile

La distribuzione mensile delle segnalazioni del 2018 mostra alcune oscillazioni con una tendenza in calo verso l'ultima parte dell'anno per MabThera e Truxima (cfr. Grafico 3).

Grafico 3 - Andamento delle segnalazioni per medicinale originatore e biosimilari del rituximab



La percentuale di segnalazioni gravi è molto simile per MabThera (44%) e Truxima (43%) mentre appare ridotta per Rixathon (22%).

Relativamente alla tipologia di reazioni si riporta la distribuzione per classe sistemico organica e i primi 10 PT maggiormente segnalati per le varie molecole nel 2018.

Tabella 14 - Numero di segnalazioni per originatore e biosimilari del rituximab, per classe sistemica organica (SOC) del dizionario MedDRA

MedDRA SOC	MABTHERA	TRUXIMA	RIXATHON
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	21	22	6
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	18	17	11
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	10	27	4
Patologie vascolari	10	16	2
Patologie gastrointestinali	7	14	4
Patologie cardiache	7	5	2
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	3	11	
Infezioni ed infestazioni	8	4	
Patologie del sistema nervoso	5	5	2
Traumatismi, intossicazioni e complicazioni da procedura	3	8	
Patologie del sistema emolinfopoietico	5	4	1
Disturbi del sistema immunitario	1	2	1
Patologie dell'occhio	3		
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	1	1	
Disturbi psichiatrici		2	
Patologie dell'orecchio e del labirinto	1		
Patologie epatobiliari		1	
Esami diagnostici		1	
Tumori benigni, maligni e non specificati (incl cisti e polipi)	1		

Primi dieci termini riportati con maggiore frequenza per ogni medicinale nel 2018.

Tabella 15 - Numero di segnalazioni per originatore e biosimilari del rituximab, per PT del dizionario MedDRA (PT con più di 10 segnalazioni)

MedDRA PT	MABTHERA	RIXATHON	TRUXIMA
Dispnea	6	4	6
Ipotensione	6		9
Brividi	2		12
Eritema	6	2	6
Malessere	3	2	7
Prurito	3	3	6
Nausea	3	1	5
Vomito	2	1	6
Reazione correlata a infusione	2		7
Tosse	4	1	4

In relazione alla mancanza di efficacia e/o alla progressione di malattia risultano segnalate quattro reazioni per Truxima (condizione aggravata, recidiva di malattia, 2 relative a farmaco inefficace) e una reazione "farmaco inefficace" rispettivamente per MabThera e per Rixathon.

La distribuzione regionale delle segnalazioni a rituximab e dei relativi tassi per l'anno 2018 (DDD valore stimato) mostra rilevanti differenze territoriali (cfr Tabella 16).

Tabella 16 - Distribuzione regionale del numero di segnalazioni, DDD, e tasso di segnalazione per originatore e biosimilari del rituximab (2018)

Regione	MabThera n segn.	Truxima n segn	DDD MabThera	DDD Truxima	Tasso segn permilione di DDD MabThera	Tasso segn per milione di DDD Truxima
Abruzzo	1		179.201	6.067	6	
Calabria	4	1	279.114	2.917	14	343
Campania	4	3	862.496	47.833	5	63
Emi. Rom.	6	15	572.369	157.967	10	95
Fr. Ve. G.	2	1	129.034	68.834	15	15
Lazio	5	11	721.680	72.334	7	152
Liguria	1	1	215.437	96.950	5	10
Lombardia	22	13	1.242.202	117.951	18	110
Marche		2	209.114	47.833		42
P.A.Bol.		1	65.614	6.300		159
Piemonte	3	1	547.402	164.501	5	6
Puglia		2	521.035	14.583		137
Sardegna	1		275.451		4	
Sicilia	1	3	375.925	11.200	3	268
Toscana	3	10	178.291	232.284	17	43
Veneto	2	1	665.726	124.134	3	8

Conclusioni

I dati disponibili per un confronto sono limitati al 2018. In tutte le regioni in cui risultano utilizzati sia originatore che biosimilare si nota un tasso di segnalazione più elevato per quest'ultimo, ma con grandi differenze tra una regione e l'altra. In merito all'andamento delle segnalazioni e all'analisi qualitativa delle reazioni segnalate, va osservato che il biosimilare è appena entrato in commercio, per cui un aumento delle segnalazioni è un fenomeno atteso. Inoltre, i tassi sono costruiti su un basso numero di segnalazioni. Da un punto di vista qualitativo, pur considerando tutti i limiti della segnalazione spontanea, si notano alcune differenze nella frequenza delle reazioni segnalate in particolare per il biosimilare Truxima. Le reazioni avverse più segnalate (brividi, malessere, piresia, iperpiresia, ecc.) sono quelle afferenti alla SOC "Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione", mentre tra i termini più segnalati vi sono le reazioni correlate ad infusione.

Si tratta in ogni caso di reazioni note e monitorate. Non si può escludere che, trattandosi di una recente immissione in commercio, ci sia una maggiore attenzione verso il medicinale.

FILGRASTIM

Nel grafico sottostante viene presentato il numero di segnalazioni per medicinale inserite in rete dalla data di commercializzazione del primo biosimilare, quindi da gennaio 2010. Le ulteriori analisi sono invece limitate agli ultimi 3 anni.

Grafico 4 - Andamento delle segnalazioni per medicinale originatore e biosimilari del filgrastim

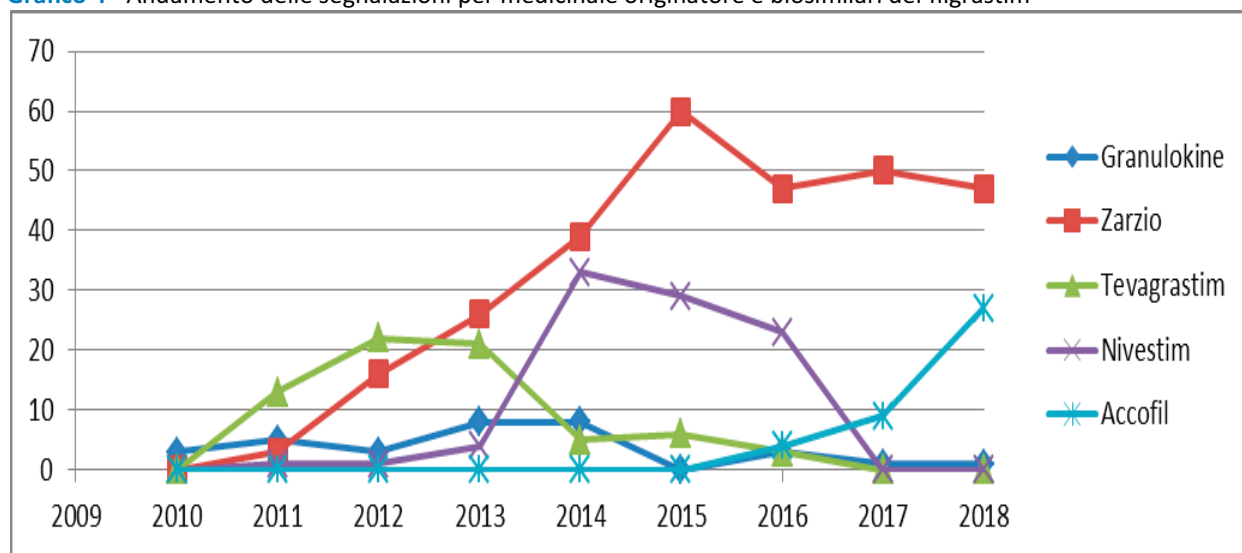


Tabella 17 - Numero di segnalazioni, DDD e tasso di segnalazione per originatore e biosimilari del filgrastim (2016-2017-2018)

Nome commerciale	N. segn 2016	N.segn 2017	N.segn 2018	DDD 2016	DDD 2017	DDD 2018 proiezione al 15 nov	Tasso segn x milione di DDD2016	Tasso segn x milione di DDD 2017	Tasso segn x milione di DDD 2018
Granulokine (originatore)	3	1	1	59.482	43.325		50	23	
Zarzio	47	50	47	337.396	329.102	278.141	139	152	169
Tevagrastim	3	3	0	23.796	11.696	4.147	126	256	
Nivestim	23	44	15	287.849	313.551	294.343	80	140	51
Accofil	4	9	27	48.030	137.882	168.072	83	65	161

In merito alla gravità delle reazioni avverse segnalate la proporzione di quelle gravi per tutti i medicinali, originatore e biosimilari (ad eccezione di Nivestim), è superiore ai valori generali di tutte le segnalazioni presenti nel database: Granulokine (80%), seguito da Accofil (62,5%), Zarzio (50%), Tevagrastim (50%) e Nivestim (18,3%).

Nelle tabelle di seguito riportate si evidenzia la distribuzione per classe sistemico-organica e i primi dieci termini (PT) maggiormente segnalati nel triennio 2016-2018.

Tabella 18 - Numero di segnalazioni per originatore e biosimilari del filgarstim, per classe sistemica organica (SOC) del dizionario MedDRA

MedDRA SOC	Accofil	Granulokine	Nivestim	Tevagrastim	Zarzio
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	16	3	27	3	77
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	6		12		32
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	6	1	44	3	28
Infezioni ed infestazioni	1		1		2
Patologie gastrointestinali	4		13		12
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	5		3		12
Patologie del sistema nervoso	3	2	5	1	12
Esami diagnostici	1				
Problemi di prodotto	1		1		
Patologie dell'occhio					1
Traumatismi, intossicazioni e complicazioni da procedura					1
Patologie del sistema emolinfopoietico	16		8	1	37
Patologie vascolari	1	2	1		6
Patologie cardiache	1		2		1
Disturbi del sistema immunitario	1		1		6
Patologie renali e urinarie					2
Patologie dell'orecchio e del labirinto					1
Disturbi del metabolismo e della nutrizione			2		2
Totale	40	5	82	6	144

Tabella 19 - Numero di segnalazioni per originatore e biosimilari del filgrastim, per termine preferito (PT) del dizionario MedDRA

MedDRA PT	Accofil	Nivestim	Zarzio
Farmaco inefficace	6		39
Neutropenia	12		26
Dolore osseo	4	31	10
Eritema	3	5	10
Neutropenia febbrile		4	9
Dispnea			9
Piressia	5	5	8
Orticaria			8
Malessere			8

Granulokine e Tevagrastim non sono inclusi nella tabella sopra riportata, in quanto per questi medicinali non ci sono PT ricorrenti con frequenza superiore a uno. Ogni PT descrive solo una reazione. In relazione alle reazioni concernenti la mancanza di efficacia, per il periodo considerato, non è possibile un confronto dei tassi di segnalazione con l'originatore ma solo un confronto tra i vari biosimilari (cfr. Tabella 20).

Tabella 20 - Numero di segnalazioni per originatore e biosimilari del filgrastim, per PT del dizionario MedDRA, relativamente alle reazioni di sospetta mancanza di efficacia, e relativo tasso di segnalazione

MedDRA PT	Accofil	Nivestim	Tevagrastim	Zarzio
Farmaco inefficace	6	1		39
Effetto farmacologico diminuito				2
Non rispondente alla terapia	2	3	1	3
Condizione aggravata				1
Totale	8	4	1	45
DDD	353.984	895.743	39.639	944.639
Tasso reazioni relative a mancanza di efficacia per milione di DDD	23	4	25	48

Le DDD dell'originatore si sono progressivamente ridotte e nel 2018 sono pari a zero, pertanto i biosimilari hanno sostituito il fattore di crescita Granulokine. Il numero di segnalazioni negli ultimi tre anni per l'originatore è molto esiguo; in tabella si riporta il tasso di segnalazione regionale relativo a tutto il periodo 2016-2018 per le Regioni con almeno una segnalazione; non è stato invece possibile stabilire il tasso di segnalazione del 2018 per l'originatore né effettuare il confronto con il tasso di segnalazione per i biosimilari, in quanto non sono state registrate e stimate DDD relativamente all'originatore.

La distribuzione regionale delle segnalazioni per originatore e biosimilari del filgrastim e dei relativi tassi per il triennio 2016-2018 mostra anche per questo medicinale differenze territoriali (cfr. Tabella 21).

Tabella 21 - Distribuzione regionale del numero di segnalazioni e tasso di segnalazione per originatore e biosimilari del filgrastim (2016 – 2017 -2018), per le Regioni con almeno una segnalazione

Regione	n. segnalazioni 2016-2018					tasso segnalazione 2016-2018				
	A	G	N	T	Z	A	G	N	T	Z
Campania			3					16		
Emi. Rom.		1			42		667			207
Fru.Ve.Giu.		1	6				1038	86		
Lazio			1					14		
Liguria			10					117		
Lombardia	4		1	3	19	486		112	198	63
Piemonte	13		8		1	77		423		60
P.A.Bo.			1		4			55		461
Puglia					3					38
Sicilia	22	2	13	3	42	520	564	397	1042	508
Toscana		1	1		34		276	140		244
Umbria			3					64		
Veneto			21					92		

Legenda: A= Accofil, G=Granulokine, N=Nivestim, T=Tevagrastim, Z=Zarzio

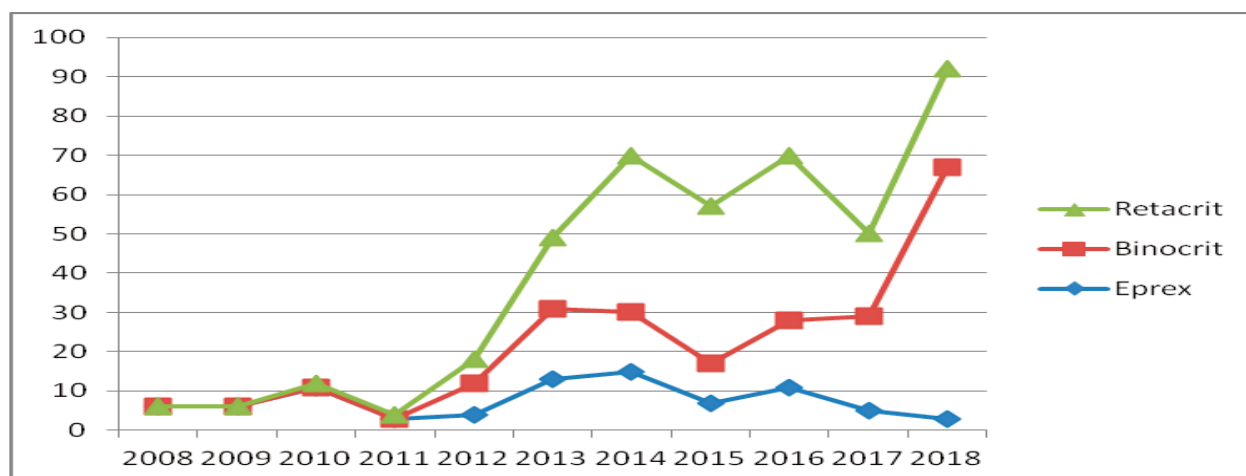
Conclusioni

L'originatore non sembra essere stato utilizzato nel 2018, si rilevano differenze territoriali nell'uso dei differenti biosimilari e, nell'ambito dell'utilizzo dello stesso biosimilare, si notano ampie variazioni nei tassi di segnalazione regionali.

EPOIETINA ALFA

Nel grafico seguente è riportato l'andamento delle segnalazioni nel tempo.

Grafico 5 - Andamento delle segnalazioni per medicinale originatore e biosimilari dell'epoietina alfa



Le analisi che seguono si focalizzano sul triennio 2016-2018.

Nella tabella seguente vengono analizzate la numerosità delle segnalazioni, le DDD e i tassi di segnalazione del suddetto triennio, relativamente all'originatore e ai biosimilari dell'epoietina alfa.

Tabella 22 - Numero di segnalazioni, DDD e tasso di segnalazione per originatore e biosimilari dell'epoietina alfa (2016-2017-2018)

Nome commerciale	N. segn 2016	N.segn 2017	N.segn 2018	DDD 2016	DDD 2017	DDD 2018 proiezione al 15 nov	Tasso segn per milioni di DDD2016	Tasso segn per milioni di DDD2017	Tasso segn per milioni di DDD2018
Eprex (originatore)	11	5	3	17.218.422	14.510.679	11.419.182	0,63	0,34	0,26
Binocrit	17	24	64	13.131.526	23.177.878	21.962.101	1,3	1	2,9
Retacrit	42	21	25	13.328.554	13.130.724	14.790.589	3,2	1,6	1,7

In merito alla gravità delle reazioni segnalate, la proporzione di reazioni gravi è identica tra Eprex (42%) e Retacrit (42%), mentre per Binocrit le reazioni gravi sono decisamente inferiori (24%).

Relativamente alla tipologia di reazioni si riporta la distribuzione per classe sistemica organica per ciascun medicinale e i PT segnalati, quando riportati, sono in numero superiore a 5 (per Binocrit e Retacrit). I PT più ricorrenti per Eprex, nel periodo di riferimento, sono stati orticaria (4) e anemia (3).

Tabella 23 - Numero di segnalazioni per originatore e biosimilari dell'epoietina alfa, per SOC del dizionario MedDRA

MedDRA SOC	Eporex	Binocrit	Retacrit
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	5	49	32
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	6	27	32
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	2	11	
Infezioni ed infestazioni	1	4	
Patologie gastrointestinali		11	2
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	1	4	2
Patologie del sistema nervoso	1	11	7
Tumori benigni, maligni e non specificati (incl cisti e polipi)			3
Esami diagnostici	1	8	62
Problemi di prodotto			5
Patologie dell'occhio		2	1
Traumatismi, intossicazioni e complicazioni da procedura	1	6	
Patologie del sistema emolinfopoietico	5	5	8
Patologie vascolari		7	8
Patologie cardiache	1		5
Disturbi del sistema immunitario		2	
Patologie renali e urinarie		1	
Patologie dell'orecchio e del labirinto	1	1	2
Patologie congenite, familiari e genetiche		2	
Disturbi psichiatrici	2	2	2
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		4	
Procedure mediche e chirurgiche		1	
Totale	19	105	88

Tabella 24 - Numero di segnalazioni per originatore e biosimilari dell'epoietina alfa, per PT del dizionario MedDRA

BINOCRIT	N	RETACRIT	N
Farmaco inefficace	13	Non rispondente alla terapia	11
Non rispondente alla terapia	13	Eritema	8
Prurito	11	Farmaco inefficace	8
Emoglobina diminuita	6	Prurito	6
Eritema	5	Orticaria	6
Eruzione cutanea	5	Anemia	5
Malessere	5	Prurito generalizzato	5

Dai dati riportati nella seguente tabella si evince che le segnalazioni di PT relativi alla mancanza di efficacia, nel periodo di riferimento, risultano riportati per i biosimilari Binocrit (27) e Retacrit (24); per Eporex è riportato solo un caso di mancata risposta terapeutica.

Tabella 25 - Numero di segnalazioni per originatore e biosimilari dell'epoietina alfa, per PT del dizionario MedDRA, relativamente alle reazioni di sospetta mancanza di efficacia, e relativo tasso di segnalazione

MedDRA PT	Eprex	Binocrit	Retacrit
Farmaco inefficace		13	8
Progressione di malattia			1
Effetto farmacologico diminuito		1	
Non rispondente alla terapia		1	
Problema di potenza misurata del prodotto			1
Problema di sostituzione del prodotto			1
Mancata risposta terapeutica	1	12	11
Totale	1	27	24
Tutti i PT MedDRA	19	105	88
% ADR di mancata efficacia sul totale delle ADR	5,30%	25,70%	27,30%
DDD (2016-2018*)	43148283	58271505	41249867
Tasso segnalazione reazioni relative a mancata efficacia (%)	0,02	0,46	0,58

In merito alla provenienza geografica delle segnalazioni, si può notare una disomogeneità territoriale, con tassi di segnalazione più elevati in alcune regioni che fa ipotizzare l'intervento di fattori locali indipendenti dal profilo di sicurezza dei medicinali (cfr. Tabella 26 a seguire nel testo).

Tabella 26 - Distribuzione regionale del numero di segnalazioni e tasso di segnalazione per originatore e biosimilari dell'epoietina alfa (2016-2017-2018)

Distribuzione Geografica						
Regione	segnalazioni 2016-2018*	segnalazioni 2016-2018*	segnalazioni 2016-2018*	tasso segn. 2016-2018	tasso segn. 2016-2018	tasso segn. 2016-2018
	Binocrit	Eprex	Retacrit	Binocrit	Eprex	Retacrit
Campania	4	2	3	0,4	0,3	1,0
Emi. Rom.	9	1	12	3,5	0,4	1,4
Fru.Ve.Gi.	2	2	5	2,5	1,8	6,2
Lazio		1	4		0,2	1,3
Liguria	10		2	2,6		1,5
Lombardia	5	5	11	1,3	1,4	3,6
Marche		1	2		0,5	1,0
Piemonte	4		7	0,9		1,3
Puglia	7			0,9		
Sardegna		1	2		1,8	1,3
Sicilia	18	1	26	3,1	0,3	6,9
Toscana	14		9	2,7		1,7
Veneto	5	3	3	0,7	1,3	1,8

Conclusioni

Binocrit e Retacrit mostrano un tasso di segnalazione generalmente più alto rispetto all'originatore; in particolare il tasso di segnalazione per Binocrit tende ad aumentare nel tempo mentre il tasso per Retacrit si mantiene più costante seppur in aumento. Differenze sostanziali si osservano a livello regionale: il tasso di segnalazione per Binocrit varia da 0,42 in Campania a 3,46 in Sicilia; analogamente il tasso di segnalazione per Retacrit varia da 0,99 in Campania a 6,91 in Sicilia. Tali differenze sono verosimilmente legate a fattori locali indipendenti dal profilo di sicurezza del medicinale.

FOLLITROPINA ALFA DA DNA RICOMBINANTE

Gonal -F

Per Gonal-F un numero limitato di segnalazioni di sospetta reazione avversa è stato inserito in RNF tra il 2015 e il 2018. Per Bemfola non sono presenti segnalazioni in RNF, mentre per Ovaleap la prima segnalazione di sospetta reazione avversa è stata registrata in RNF il 01 marzo 2018 (data di insorgenza della reazione 16 febbraio 2018). I dati, quindi, sono stati analizzati partendo da febbraio 2018 fino al 15 novembre 2018. Rimangono invariati gli altri criteri di analisi.

Nel periodo di riferimento sono state inserite 8 segnalazioni per l'originatore Gonal-F di cui 3 gravi (38%) e 9 segnalazioni per il biosimilare Ovaleap di cui 4 gravi (44%).

In relazione alle reazioni segnalate, è stato riportato per Gonal-F un solo caso di mancata risposta terapeutica.

Ovaleap

Considerata la scarsa casistica e il limitato periodo di tempo di esposizione al biosimilare, non sono state effettuate ulteriori analisi per questo principio attivo.

Conclusioni

Non si evidenziano particolari differenze nel profilo delle reazioni segnalate.

INSULINA GLARGINE

Il numero di segnalazioni per l'originatore nel corso del triennio 2016-2018 è risultato sempre superiore a quello del biosimilare (Abasaglar), così come anche il tasso di segnalazione, in linea peraltro con le DDD stimate (cfr. Tabella 27).

Tabella 27 - Numero di segnalazioni, DDD e tasso di segnalazione per originatore e biosimilare dell'insulina glargine (2016-2017-2018)

Nome commerciale	N. segn 2016	N. segn 2017	N. segn 2018	DDD 2016	DDD 2017	DDD 2018 proiezione al 15 nov	Tasso segn per milioni di DDD 2016	Tasso segn per milioni di DDD 2017	Tasso segn per milioni di DDD 2018
Lantus (originatore)	190	160	165	80.817.525	72.221.500	58.685.834	2	2	3
Abasaglar	30	50	31	6.275.513	12.939.075	12.687.413	5	4	2

In merito alla gravità, il 64,1% delle segnalazioni di Lantus è grave, mentre per il biosimilare lo è il 30,6%; la distribuzione per classe sistemico organica delle reazioni mostra qualche differenza nell'ordine di frequenza delle ADR segnalate per i due medicinali in quanto le reazioni che si riferiscono alle patologie della cute e alle patologie generali sarebbero maggiormente ricorrenti per il biosimilare (secondo e terzo posto dopo i disturbi del metabolismo e della nutrizione). Tali dati sono riportati in maniera sintetica nella seguente tabella (cfr Tabella 28).

Tabella 28 - Numero di segnalazioni per originatore e biosimilare dell'insulina glargine, per SOC del dizionario MedDRA

SOC	LANTUS	ABASAGLAR
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	434	58
Patologie del sistema nervoso	122	12
Disturbi psichiatrici	69	10
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	47	18
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	44	33
Traumatismi, intossicazioni e complicazioni da procedura	42	4
Esami diagnostici	28	4
Patologie gastrointestinali	19	8
Patologie vascolari	8	3
Patologie dell'orecchio e del labirinto	8	3
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	7	4
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	6	1
Patologie dell'occhio	5	1
Patologie cardiache	4	1
Patologie renali e urinarie	4	2
Patologie congenite, familiari e genetiche	3	0
Patologie del sistema emolinfopoietico	2	0
Circostanze sociali	2	0
Disturbi del sistema immunitario	2	1
Tumori benigni, maligni e non specificati (incl cisti e polipi)	1	0
Infezioni ed infestazioni	1	2
Problemi di prodotto	1	2
TOTALE	515	111

I PT segnalati con maggiore frequenza sono ipoglicemia e iperglicemia e altre reazioni connesse sia per l'originatore che per il biosimilare; per quest'ultimo sono stati segnalati anche prurito e orticaria. Le segnalazioni di mancanza di efficacia per il periodo considerato sono 4 per Lantus e 8 per Abasaglar.

In relazione alla distribuzione regionale delle segnalazioni si riportano i tassi di segnalazione nelle regioni con almeno una segnalazione da biosimilare.

(cfr. Tabella 29).

Tabella 29 - Distribuzione regionale del numero di segnalazioni e tasso di segnalazione per originatore e biosimilare dell'insulina glargine per il triennio 2016-2018

Regioni	N° segnalazioni LANTUS	N° segnalazioni ABASAGLAR	LANTUS DDD 2016-2018	ABASAGLAR DDD 2016-2018	LANTUS Tasso segn per milione di DDD 2016-2018	ABASAGLAR Tasso segn per milione di DDD 2016-2018
Calabria	2	4	7966481	1.055.344	0,25	4
Emilia romagna	18	2	19223363	482.981	1	4
Friuli V. Giulia	5	1	4292825	696.188	1	1
Lombardia	153	8	31638969	30.853	5	259
Piemonte	51	76	6745809	13.030.031	8	6
Sicilia	3	4	18687447	7.605.694	0,2	0,5
Toscana	222	8	13712381	553.275	16	14
Veneto	7	1	17678934	2.031.722	0,4	05

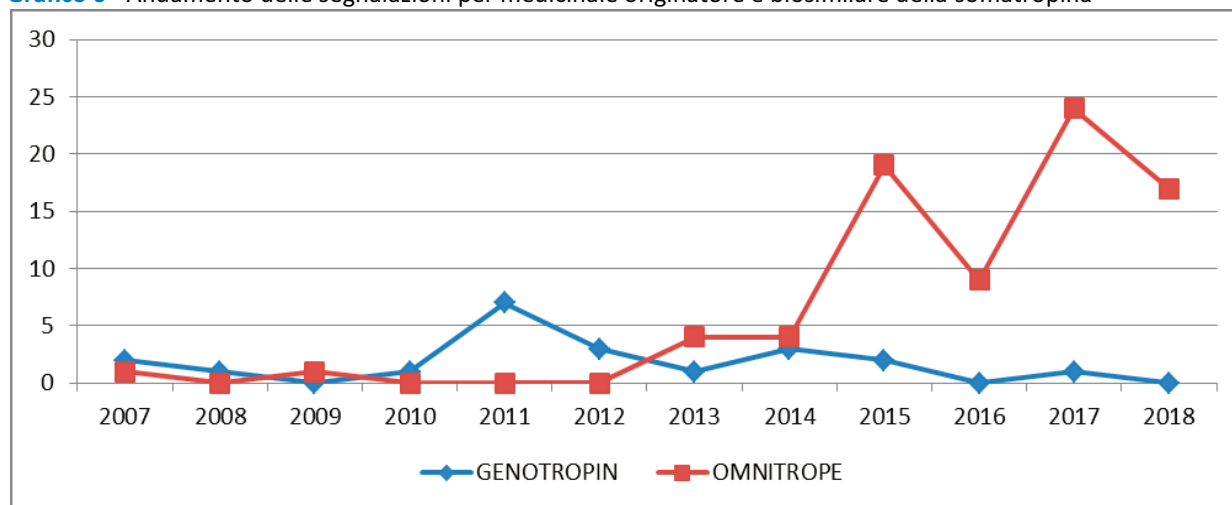
Conclusioni

Le segnalazioni da biosimilare dell'insulina Lantus provengono essenzialmente dalla regione Piemonte in cui l'utilizzo è più elevato e di conseguenza il tasso di segnalazione è relativamente basso. Per contro è molto elevato in Lombardia, per via di un basso consumo del medicinale.

SOMATROPINA

Nel grafico sottostante è riportato l'andamento annuale delle segnalazioni inserite in RNF per i due medicinali Genotropin e Omnitrope, dalla data di prima commercializzazione del biosimilare fino al 15 novembre 2018.

Grafico 6 - Andamento delle segnalazioni per medicinale originatore e biosimilare della somatropina



Come si evince dalla tabella seguente, nel 2018 non è stata inserita nella RNF nessuna segnalazione relativa all'originatore. Complessivamente il 55% delle segnalazioni relative all'originatore è stato valutato come grave, mentre per il biosimilare la quota di segnalazioni gravi è pari al 14%.

Sono stati analizzati solamente i dati relativi agli anni 2016, 2017 e 2018* (dato aggiornato al 15 novembre), selezionando le schede di segnalazione di sospetta reazione avversa inserite in RNF a partire dal 1 gennaio 2016.

Nel periodo in esame (2016-2018) sono state inserite in RNF: 1 segnalazione non grave, relativa a Genotropin e 50 segnalazioni relative a Omnitrope, di cui il 14% grave e l'82% non grave. Per il restante 4% la gravità non è stata definita.

Tabella 30 - Numero di segnalazioni, DDD e tasso di segnalazione per originatore e biosimilare della somatropina (2016-2017-2018)

Nome commerciale	N. segn 2016	N.segn 2017	N.segn 2018	DDD 2016	DDD 2017	DDD 2018 proiezione al 15 nov	Tasso segn per milioni di DDD2016	Tasso segn per milioni di DDD2017	Tasso segn per milioni di DDD2018
Genotropin (originatore)	0	1	0	955.944	937.722	831.908	-	1	-
Omnitrope	9	24	17	701.310	1.006.695	1.055.211	13	24	16

Relativamente alla distribuzione per SOC, si riscontra la seguente situazione: per Genotropin, l'unica segnalazione ricevuta nel triennio di riferimento appartiene alla SOC "Patologie generali e

condizioni relative alla sede di somministrazione” e si riferisce ai PT “Prurito in sede di iniezione” e “Reazione in sede di iniezione”. Per il medicinale Omnitrope, le SOC maggiormente rappresentate sono “Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione” (n=9), “Disturbi del metabolismo e della nutrizione” (n=8) e “Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo” (n=6). I PT più segnalati per Omnitrope sono “Iperinsulinismo” (n=8), “Ritardo di crescita” (n=6), “Cefalea” (n=5) e “Dolore” (n=5). Per gli altri PT si riscontra un numero di 2-3 segnalazioni.

In merito alla mancata/ridotta efficacia, sono state inserite in RNF complessivamente 1 segnalazione di “mancato effetto farmacologico” e 1 di “farmaco inefficace” relative al biosimilare Omnitrope. Nessuna segnalazione di mancanza di efficacia per Genotropin.

In merito alla distribuzione regionale nel triennio considerato, l’unica segnalazione dell’originatore proviene dalla Campania; per il biosimilare Omnitrope in 24 segnalazioni su 50 la regione non è specificata; 7 provengono dal Piemonte, 5 dall’Emilia Romagna, 4 dal Friuli Venezia Giulia e dalla Puglia, 3 dal Veneto ed una rispettivamente da Campania, Sicilia e Liguria. In relazione alla bassa numerosità dei casi non vengono riportati i tassi di segnalazione.

Conclusioni

L’analisi evidenzia che le segnalazioni di sospette reazioni avverse nel triennio sono state effettuate quasi esclusivamente per il biosimilare, pertanto ulteriori confronti con l’originatore non sono stati effettuati. È stato notato un aumento del tasso di segnalazione nel 2017 con un calo nel 2018; le reazioni segnalate sono state riportate come non gravi nella maggioranza dei casi (82%).

ENOXAPARINA SODICA

Per il 2017 le segnalazioni inserite in rete riguardano solo il Clexane, pertanto l'analisi di confronto è condotta solo sul 2018. Si precisa che per CLEXANE si intendono Clexane e Clexane T.

Nel 2018 sono state inserite in rete 240 segnalazioni per Clexane, 11 per Inhixa e 4 per Enoxaparina Rovi. Le segnalazioni si riferiscono a reazioni gravi nel 47,28% dei casi per Clexane, al 36,4% dei casi per Inhixa e nessuna è riportata per Enoxaparina Rovi. Nel periodo di riferimento dell'analisi inoltre non ci sono segnalazioni relative a mancanza di efficacia né per l'originatore né per il biosimilare. Considerata la scarsa casistica, non sono forniti altri dati per questa molecola.

Conclusioni

Non si evidenziano particolari differenze nel profilo di sicurezza che emerge dalle reazioni segnalate.

Analisi dei provvedimenti regionali

(dati forniti dalle regioni
e aggiornati ad Aprile 2019)

Regione	Tipologia documento	Sintesi del documento	Farmaci target
Abruzzo	Linee di indirizzo e documento di indirizzo (Decreto n. 21/2016 del 08/03/2016)	Il farmaco biologico, originatore o corrispondente biosimilare, a minor costo terapia deve essere usato come prima scelta nel paziente naive salvo diverso giudizio clinico. In caso di inefficacia terapeutica, presenza di reazioni avverse o diversa decisione clinica, va garantito il ricorso a un altro farmaco biologico/biosimilare [...] se il medico prescrittore ritiene che sussistano le condizioni tali da giustificare l'impiego del farmaco biologico, originatore o biosimilare non a minor costo terapia, lo stesso provvede a motivare la scelta, tramite apposita relazione, secondo il modello "scheda di prescrizione farmaco biologico o biosimilare a maggior costo-terapia", che dovrà essere fornita unitamente alla prescrizione alla farmacia che effettua la dispensazione del farmaco.	Biosimilari
Basilicata	Dgr.11492 /2014; Dgr. 1045/2018; Determina aggiudicazione accordo quadro n. 207/2018; Provvedimento regionale Biosimilari - DGR 44/2019	[...] per i pazienti naive fermo restando che la scelta prescrittiva è affidata al medico prescrittore, il farmaco biosimilare è da preferire al biologico originatore, laddove costituisca un reale vantaggio economico. Potrà essere avviata una nuova terapia con altro biosimilare o originatore in caso di documentata inadeguata risposta clinica del paziente, in termini di tollerabilità e/o efficacia a precedente trattamento con biosimilare. È garantito il principio di continuità terapeutica, pertanto ai pazienti non naive il clinico prescrittore può continuare la terapia già iniziata dandone opportuna motivazione in sede di prescrizione. Per i pazienti in trattamento, il passaggio ad altro farmaco biologico originatore deve essere accompagnato da specifica relazione, da parte del medico prescrittore, alla Direzione Sanitaria di appartenenza e di competenza territoriale dell'assistito, da cui siano rilevabili le motivazioni della scelta [...] Inoltre: - qualora il medico prescrittore ritenga opportuno non utilizzare i farmaci di cui all'Accordo Quadro, dovrà redigere apposita relazione clinica a supporto della prescrizione farmaceutica. - in ottemperanza a quanto previsto dalla Legge 11 dicembre 2016 n. 232 art. 1 comma 407, in caso di scadenza del brevetto o del certificato di protezione complementare di un farmaco biologico durante il periodo di validità del contratto di fornitura, l'ente appaltante, entro sessanta giorni dal momento dell'immissione in commercio di uno o più farmaci biosimilari contenenti il medesimo principio attivo, apre il confronto concorrenziale tra questi e il farmaco originatore di riferimento nel rispetto di quanto prescritto nelle lettere a) e b) del comma 407 della citata Legge e che eventuali oneri economici aggiuntivi, derivanti dal mancato rispetto delle disposizioni del presente comma, non possono essere posti a carico del	Biosimilari

		Servizio Sanitario Nazionale.	
Calabria	Nota con cui è recepito il Position Paper AIFA sui Biosimilari	Tutti i medici prescrittori sono tenuti a: A) considerare come prima opzione terapeutica il farmaco biosimilare e/o biologico a minor costo di terapia. In caso contrario il medico specialista deve specificare: - le motivazioni della scelta del farmaco (ad es. documentata inefficacia terapeutica di uno specifico prodotto farmaceutico, controindicazione di uno specifico trattamento terapeutico, ecc.) - le caratteristiche dei pazienti (età, intolleranze o ipersensibilità a specifici eccipienti/conservanti) - il codice di sospetta ADR inserita in RNF, in caso di reazione avversa o inefficacia terapeutica del farmaco B) valutare la possibilità di sostituzione dell'originatore con il biosimilare nei pazienti già in trattamento, in coerenza con quanto affermato da AIFA nel Position Paper C) In caso di reazione avversa o inefficacia terapeutica del farmaco effettuare la segnalazione di sospetta ADR.	Biosimilari (non sono stati presi provvedimenti specifici nei riguardi dei 3 principi attivi attenzionati, che sono presenti in PTR)
Campania	- Decreto Commissario ad Acta N. 66 del 14.07.2016 (BURC n. 54 del 8 Agosto 2016) Oggetto: misure di incentivazione dei farmaci a brevetto scaduto e dei biosimilari. Monitoraggio delle prescrizioni attraverso la piattaforma Sani.ARP. - Circolari esplicative, - Linee d'indirizzo sull'utilizzo dei farmaci Biosimilari in Regione Campania - Linee d'indirizzo per	Assegna ai Direttori generali/Commissari straordinari delle aziende sanitarie obiettivi relativi al costo medio delle DDD erogate e/o al numero per 1000 assistiti pesati/die, oltre a monitorare periodicamente l'appropriatezza prescrittiva in relazione alle indicazioni e limitazioni delle note AIFA e alle direttive prescrittive regionali allo scopo di avviare un processo di costante sensibilizzazione della pratica clinica e di miglioramento dei processi terapeutici ed assistenziali [...]. Al fine di incentivare l'utilizzo dei farmaci biologici/biosimilari di minor costo, contribuendo alla sostenibilità economica del SST, fatta salva la facoltà per il medico di prescrivere in scienza e coscienza, di assegnare ai Direttori generali/Commissari Straordinari delle aziende sanitarie l'obiettivo di realizzare: nelle categorie ATC: B03XA (epoetine); A10AE04 (insulina glargine); H01AC01 (somatropina); L03AA02 (filgrastim); L04AB01 (etanercept); L04AB02 (infliximab), che il farmaco biologico/biosimilare con costo terapia più basso debba essere utilizzato come prima scelta nei confronti del paziente mai trattato per tutte le indicazioni terapeutiche autorizzate [...] qualora il medico prescrittore ritenga di iniziare la terapia in un paziente naive con un farmaco di maggior costo dovrà motivare la sua scelta terapeutica, attraverso il Modello Unico di Prescrizione/Piano Terapeutico, con precisi riferimenti alla letteratura scientifica di tipo clinico con particolare riguardo all'efficacia terapeutica ed al rapporto costo/beneficio[...] a parità di indicazioni terapeutiche, lo switch da un farmaco biologico/biosimilare verso un altro farmaco di maggior costo va motivato attraverso il MUP,	Farmaci a brevetto scaduto e biosimilari. Epoetine; insulina glargine; filgrastim; etanercept; infliximab; somatropina ; rituximab trastuzumab

	<p>l'utilizzo dei Biosimilari in alcune patologie Oncoematologiche - Linee d'indirizzo sul Trastuzumab</p>	<p>con precisi riferimenti alla letteratura scientifica di tipo clinico con particolare riguardo all'efficacia terapeutica, precisando, laddove necessario, la presenza di eventi avversi e/o di mancata efficacia e/o di intolleranza, che, comunque, devono essere segnalati in ottemperanza alla normativa vigente in materia di Farmacovigilanza e al rapporto costo/beneficio. Ai fini del monitoraggio, tale motivazione deve essere inserita nel portale Sani.ARP[...] Le Linee di indirizzo per i biosimilari prevedono che nel caso in cui il medico prescriva originatore o biosimilare più caro deve fare sia una relazione clinica con le motivazioni della scelta sia la scheda di segnalazione in RNF per il tramite di Vigifarmaco. [...] in piena sintonia con l'ultima position paper dell'AIFA, determina 28/04/2018 pubblicata in Gazzetta Ufficiale n.105 – 07/05/2018, nei pazienti naive è opportuno prescrivere il farmaco biologico/biosimilare aggiudicato nella procedura pubblica di acquisto; a tal fine la piattaforma regionale SaniARP indirizzerà la prescrizione verso i farmaci biologici/biosimilari a prezzo più basso aggiudicati dalla procedura centralizzata pubblica d'acquisto; invece per i pazienti già in terapia con il farmaco originatore con una buona risposta clinica stabilizzata si raccomanda la sostituzione del farmaco originatore con il relativo biosimilare che dovrà essere il più possibile favorita dai medici prescrittori se tale farmaco risulta aggiudicatario della procedura pubblica di acquisto in quanto la sovrapposibilità clinica tra i due tipi di farmaci è stata dimostrata sia per quanto riguarda l'efficacia che la sicurezza [...].</p>	
<p>Emilia Romagna</p>	<p>Deliberazione Regionale 919 del 18/06/2018 di programmazione alle Aziende Sanitarie per l'anno 2018</p>	<p>Tra gli obiettivi per l'anno 2018 alle Aziende sanitarie si chiede uno specifico impegno per l'uso dei farmaci biosimilari, quindi l'adesione all'impiego dei farmaci biologici, in presenza di un biosimilare nella classe, secondo i seguenti obiettivi: -epoetine, impiego del biosimilare per il 90% del consumo complessivo delle epoetine; -ormone della crescita, la prescrizione dovrà avvenire nel rispetto dei risultati della gara in accordo quadro, che riguarda 80% del fabbisogno; anti TNF-alfa: -infiximab, la prescrizione dovrà avvenire nel rispetto dei risultati della gara in accordo quadro e per le quote di fabbisogno previsto; -etanercept la prescrizione dovrà avvenire nel rispetto dei risultati della gara in concorrenza, che riguarda il 60% del fabbisogno; -follitropina, il 60% del consumo totale della molecola dovrà essere rappresentato dal farmaco meno costoso; -rituximab endovena l'impiego dovrà essere nel rispetto dei risultati della gara d'acquisto.</p>	<p>Biosimilari</p>

	<p>----- È in corso di adozione la Deliberazione Regionale di programmazione alle Aziende sanitarie per l'anno 2019 -----</p> <p>Determinazione del Servizio Assistenza territoriale della Direzione generale Cura della persona, salute e welfare Num. 6822 del 10/05/2018 -----</p> <p>Determinazione del Dirigente di Intercent-ER - Agenzia regionale di sviluppo dei mercati telematici Num. 254 del 17/08/2018 Determinazione del Dirigente di Intercent-ER - Agenzia regionale di sviluppo dei mercati telematici Num. 111 del 20/03/2019</p>	<p>----- Si chiede ai medici prescrittori un aumento consistente del ricorso ai farmaci biosimilari, in particolare oncologici, anti TNF-alfa, eritropoietina, insulina ed eparina. Tali interventi consentiranno di generare risparmi da destinare ad altri ambiti terapeutici. -----</p> <p>Condivisione della Commissione Regionale del Farmaco su quanto espresso da AIFA nel Secondo Position Paper sui Farmaci Biosimilari. -----</p> <p>Aggiudicazione dell'appalto specifico per la fornitura di farmaci biosimilari</p>	
<p>Friuli Venezia Giulia</p>	<p>Sono state definite direttive nell'ambito della programmazione regionale (si citano le più recenti): -Linee di Gestione anno 2018: DGR n. 2667/2017</p>	<p>Sono state ribadite le direttive previste dalla normativa di settore (L. 232/2016 art. 1 comma 407) che prevedono:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. la non sostituibilità automatica (tra biosimilari e tra biosimilari e originatore); 2. le procedure pubbliche di acquisto per i farmaci biosimilari non possono essere posti in gara nel medesimo lotto principi attivi differenti, anche se aventi le stesse indicazioni terapeutiche; 3. le procedure pubbliche di acquisto devono 	<p>Biosimilari</p>

	<p>(approvazione preliminare) e DGR n 185/2018 (approvazione definitiva) -Linee di Gestione anno 2019: DGR .n. 2514/2018</p> <p>Accordo quadro sui biosimilari (determina EGAS n. 702 del 18/06/2018 e smi).</p>	<p>svolgersi mediante utilizzo di accordi-quadro con tutti gli operatori economici quando i medicinali sono più di tre a base del medesimo principio attivo;</p> <p>4. al fine di garantire un’effettiva razionalizzazione della spesa e nel contempo un’ampia disponibilità delle terapie, i pazienti devono essere trattati con uno dei primi tre farmaci nella graduatoria dell’accordo-quadro, classificati secondo il criterio del minor prezzo o dell’offerta economicamente più vantaggiosa. Il medico è comunque libero di prescrivere il farmaco, tra quelli inclusi nella procedura di acquisto, ritenuto idoneo a garantire la continuità terapeutica ai pazienti;</p> <p>5. eventuali oneri economici aggiuntivi, derivanti dal mancato rispetto delle disposizioni in questione, non possono essere posti a carico del Servizio Sanitario Nazionale</p> <p>Pertanto, in tutti gli atti di programmazione regionale sono state sempre previste azioni di promozione all’uso delle alternative biosimilari, nel rispetto del quadro normativo definito dalla L. 232/2016 (art. 1 comma 407) e del secondo position paper AIFA. Nello specifico, pur lasciando al medico prescrittore la libertà della decisione clinica, anche al fine di garantire la continuità terapeutica, è stato dato come obiettivo agli Enti del SSR di porre in essere azioni di incentivazione, appropriatezza ed efficienza per il SSR rivolte sia all’ambito specialistico-ospedaliero che a quello territoriale e della continuità ospedale-territorio. È stato inoltre richiesto all’Azienda per il Coordinamento Regionale per la Salute (ARCS) di monitorare i consumi e predisporre informazioni di ritorno per conto delle Aziende Sanitarie e degli IRCSS così da poter meglio programmare le proprie attività.</p>	
Lazio	<p>Nessun provvedimento ma solo indicazioni</p>	<p>Sono state date indicazioni di utilizzare esclusivamente i prodotti aggiudicati in gara.</p> <p>Qualora il medico prescrittore ritenga che siano presenti esigenze terapeutiche tali da non permettere l’utilizzo del biosimilare, dovrà effettuare la segnalazione di farmacovigilanza e dovrà produrre una relazione clinica che motivi tale scelta.</p> <p>Sono stati predisposti piani prescrittivi on-line che permettono la prescrizione del solo biosimilare aggiudicato in gara (fattori di crescita leucocitari, fattori di crescita granulocitari, ormone somatotropo). Per prescrivere il branded si deve inserire nel sistema la motivazione clinica di intolleranza o mancata efficacia. Sono stati dati degli obiettivi ai Direttori Generali per tutti i biosimilari.</p>	Biosimilari
Liguria	<p>Delibera Alisa</p>	<p>È stata prevista la realizzazione di attività di formazione sui</p>	Biosimilari

	<p>166_17</p> <p>Delibera Alisa 6_18: indirizzi attività sanitarie e sociosanitarie per anno 2018</p> <p>DGR 7_19: indirizzi attività sanitarie e sociosanitarie per anno 2019</p>	<p>farmaci biosimilari, definendo obiettivi standard e format.</p> <p>È stato disposto l'utilizzo massimo di biosimilari individuando specifici indicatori e target per il monitoraggio dei consumi promuovendo la massima penetrazione dei biosimilari e monitorando lo switch di classe.</p> <p>Infine, è stato assegnato ai DIAR EMATONCOLOGICO (dipartimento interaziendale), strumento di governance di Alisa, l'obiettivo di definizione di specifico regolamento attuativo delle linee d'indirizzo del piano sociosanitario su biosimilari.</p>	
Lombardia	<p>Publicazione del "Manuale della Documentazione del percorso di terapia farmacologica" Regione Lombardia 2018</p> <p>D.G.R. N° XI/1046 del 17/12/2018 "REGOLE DI GESTIONE DEL SERVIZIO SOCIOSANITARIO 2019" pag. 171-172</p>	<p>I medici, in linea con gli obiettivi annuali delle Regole di Sistema di Regione Lombardia, sono invitati a:</p> <p>[...]</p> <ul style="list-style-type: none"> - privilegiare il farmaco biosimilare, non solo per paziente naive, laddove clinicamente sostenibile, nell'ambito degli specifici percorsi condivisi con le ATS per ambiti specialistici quali: oncematologia, ematologia, nefrologia, epatologia, endocrinologia. <p>L'Agenzia Italiana del Farmaco, ad aprile 2018, ha pubblicato e sostenuto con evento specifico, il "Secondo Position Paper AIFA sui Farmaci Biosimilari" in cui si chiariscono passaggi importanti e che la Direzione Generale Welfare ha sempre sostenuto con gli operatori del Sistema. Pertanto, il percorso intrapreso nel corso degli ultimi anni in Regione Lombardia sulla promozione alla prescrizione/erogazione/somministrazione dei farmaci biosimilari è confermato e deve essere rafforzato. Oltre ai farmaci indicati nelle regole 2018, si ricordano i seguenti farmaci: Trastuzumab; Adalimumab. La promozione della prescrizione dei farmaci biosimilari è obiettivo prioritario nella governance del farmaco sia a livello nazionale, che regionale ed aziendale: deve continuare ad essere obiettivo prioritario delle ASST/IRCCS e delle ATS prevedere momenti di confronto e condivisione tra medicina territoriale e specialistica, nei propri contesti di riferimento, anche al fine di promuovere la prescrizione dei farmaci biosimilari.</p>	Biosimilari
Marche	<p>Delibera Regionale DGR_n. 1764/2018</p>	<p>Al punto D dell'allegato A alla DGR n. 1764/2018 (pag. 18) si individua tra le azioni per la riduzione della spesa farmaceutica per acquisti diretti l'incremento dell'utilizzo dei farmaci biosimilari.</p> <p>Nello specifico si riporta quanto disposto a pag. 20:</p> <p>a) per il paziente naive, cioè mai trattato o esposto a nuovo trattamento dopo adeguato "wash out", è fortemente raccomandato che il medico prescriva il farmaco biologico aggiudicato con il prezzo più basso nella procedura regionale di acquisto; pertanto, nel 2019, in assenza di una documentata motivazione clinica, il numero dei piani</p>	Biosimilari

		<p>terapeutici (PT) con la prescrizione dei biosimilari dovrà superare il 95% dei PT totali per i pazienti naive.</p> <p>b) per i pazienti già in terapia, è opportuno che il medico favorisca il più possibile l'impiego del farmaco biologico aggiudicato con il prezzo più basso nella procedura regionale di acquisto, proponendo al paziente la sostituzione del farmaco (switch). Qualora il medico prescrittore, in taluni casi, ritenga realmente necessario utilizzare il farmaco che non risultasse essere a prezzo più basso previsto nella procedura di gara, dovrà predisporre una sintetica, ma esaustiva relazione che indichi le documentate ragioni cliniche: inefficacia terapeutica e/o intolleranza e/o effetti collaterali (comprovate dalla scheda di segnalazione di sospetta reazione avversa ai farmaci), che rendono necessaria la somministrazione del suddetto farmaco e/o le motivazioni acquisite dal paziente. A fronte di tale motivata richiesta da parte del prescrittore, i servizi farmaceutici territoriali e ospedalieri saranno tenuti all'approvvigionamento e alla dispensazione del farmaco prescritto.</p> <p>Si ribadisce che in ottemperanza alla normativa vigente in materia di farmacovigilanza, gli operatori sanitari sono tenuti a segnalare tempestivamente, e comunque entro due giorni, tutte le reazioni avverse (gravi e non gravi, note e non note) a farmaci e vaccini, compresa l'inefficacia terapeutica.</p> <p>In particolare nel caso di reazioni avverse da medicinali di origine biologica, il Decreto del Ministero della Salute 30 aprile 2015 ha stabilito l'obbligo di segnalazione entro 36 ore dalla presa coscienza del caso.</p>	
<p>Molise</p>	<p>Provvedimento DCA n. 78 del 27/12/2017</p>	<p>I farmaci biosimilari devono essere utilizzati come prima scelta nei pazienti cd. <i>"drug naive"</i>, salvo diversa indicazione terapeutica e/o giudizio clinico, oggetto di specifica relazione tecnica da inviare alla Commissione Terapeutica Regionale (CTR). Deve essere garantito nei pazienti già trattati con farmaci biologici l'impiego <u>alternativo</u> di un farmaco biosimilare, salvo difforme giudizio clinico e condizioni di complessità assistenziale, oggetto di specifica relazione tecnica da inviare alla CTR. Deve essere assicurato al paziente il trattamento con il farmaco biologico in caso di inefficacia terapeutica, ovvero non sufficiente risposta terapeutica, nonché manifesta intolleranza al biosimilare. La Regione con il DCA ha assegnato al Direttore Generale ASReM il seguente obiettivo specifico: "copertura, pari al 90%, del trattamento dei <i>drug naive</i> con il farmaco biosimilare per le categorie terapeutiche ATC: A10AE04, H01AC01, L03AA02, G03GA05, L04AB01 e L04AB02 – per l'anno 2018 – fatta salva la facoltà per il medico prescrittore di esprimere difforme giudizio clinico e condizioni di complessità assistenziale".</p>	<p>Biosimilari</p>

Piemonte	Circolari, Note di chiarimento e Linee di indirizzo	<p>[...] A partire dal 1 giugno 2016 la prescrizione di farmaci biosimilari, non risultanti primi aggiudicatari, dovrà essere corredata da una sintetica ma esaustiva relazione che indichi le documentate ragioni che rendono necessaria la somministrazione al paziente di quel determinato medicinale, anziché di quello aggiudicato, oppure da copia della scheda di segnalazione di sospetta reazione avversa inserita nella RNF. Tale documentazione dovrà essere inviata dal medico prescrittore al Servizio Farmaceutico Territoriale dell'ASL competente. [...]</p> <p>Sul sito della Regione Piemonte (https://www.regione.piemonte.it/web/temi/sanita/farmaci/farmaci-biosimilari-linee-indirizzo-monitoraggio) è disponibile una sezione relativa ai farmaci biosimilari (Adalimumab, Etanercept, Infliximab, Insulina glargine, Insulina lispro, Rituximab, Trastuzumab)</p>	Biosimilari
Provincia Autonoma Trento	Nessun provvedimento però sono state date disposizioni tramite circolari con indicazioni ai medici prescrittori (30/11/2018)	<p>Pur considerando che nell'ambito di un principio attivo la scelta di trattamento rimane una decisione clinica affidata al prescrittore, quest'ultimo è invitato ad attenersi alle seguenti indicazioni:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Nei pazienti naive e già in terapia, utilizzare il farmaco biotecnologico (originatore o biosimilare) a minor costo (farmaci "vincitori" dell'accordo-quadro in multifornitura), se ciò comporta una sostituzione del farmaco, va garantita da parte del medico la corretta informazione al paziente sull'intercambiabilità. <p>Il medico può prescrivere gli altri farmaci inseriti nella graduatoria dell'accordo qualora ritenuti più idonei dei farmaci "vincitori" a garantire la continuità terapeutica. In caso di farmaci da utilizzare in ambito ospedaliero, la prescrizione dovrà essere accompagnata da motivata relazione clinica;</p> <ul style="list-style-type: none"> - la prescrizione di farmaci che non hanno partecipato all'accordo, va evitata in quanto l'assenza di contratto può portare a tempi di fornitura più lunghi con conseguente disagio per il paziente. 	Biosimilari
Provincia Autonoma Bolzano	Delibera n. 1033/2018	I pazienti naive devono essere trattati con il medicinale classificato primo in graduatoria nell'accordo quadro. Nel caso in cui il medico ritenga opportuno prescrivere il trattamento con il farmaco diverso da quello classificato primo in graduatoria è tenuto, contestualmente alla prescrizione, a produrre alla Coordinatrice sanitaria o al Coordinatore sanitario del Comprensorio sanitario di	Biosimilari

		<p>appartenenza, specifica relazione dalla quale siano rilevabili le motivazioni della scelta. La Coordinatrice sanitaria o il Coordinatore sanitario valuta la richiesta e la inoltra al competente servizio farmaceutico per il successivo acquisto del farmaco; i pazienti già in terapia con un farmaco diverso da quello classificato primo in graduatoria dell'accordo quadro, la sostituzione di tale farmaco con quello classificato primo dovrà essere favorita, ove possibile, dai medici prescrittori. Nel caso in cui il medico ritenga opportuno proseguire il trattamento con il farmaco diverso da quello classificato primo in graduatoria è tenuto, contestualmente alla prescrizione, a produrre alla Coordinatrice sanitaria o al Coordinatore sanitario del Compensorio sanitario di appartenenza, specifica relazione dalla quale siano rilevabili le motivazioni della scelta. La Coordinatrice sanitaria o il Coordinatore sanitario valuta la richiesta e la inoltra al competente servizio farmaceutico per il successivo acquisto del farmaco</p>	
Puglia	<p>- D.G.R. 216 del 26/02/2014; -D.G.R. 1.888 del 24/10/2018 - D.G.R. 276 del 15/02/2019; - D.G.R. 356 del 26/02/2019;</p>	<p>[...]i medici prescrittori [...] prediligano, nell'ambito dei protocolli di trattamento con farmaci biologici, il ricorso ai medicinali biosimilari ovvero alle scelte terapeutiche a minor costo, tenendo in debita considerazione la possibilità di applicare il principio di intercambiabilità dei farmaci, così come definito dal documento AIFA recante "Secondo Position Paper sui farmaci Biosimilari", sia nei pazienti naive che in quelli già in trattamento; qualora il medico prescrittore non ritenga di poter utilizzare sui pazienti il farmaco biosimilare o biologico originatore al costo terapia più basso rispetto al costo terapia di un altro farmaco biosimilare o biologico originatore, è tenuto a motivare la scelta terapeutica</p>	Biosimilari
Sardegna	<p>Deliberazione della Giunta Regionale n. 23/6 del 08.05.2018</p>	<p>È consentito, al fine di garantire particolari esigenze terapeutiche su specifici pazienti e la libertà prescrittiva del medico, prescrivere anche un medicinale risultato non aggiudicatario di gara, accompagnando la richiesta di trattamento con una sintetica ma esaustiva relazione che, sulla base delle evidenze scientifiche, giustifichi il ricorso a tale medicinale, e/o da copia della scheda di segnalazione di sospetta reazione avversa registrata nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza"</p>	Biosimilari
Sicilia	<p>-D.A. 540/2014 -Circolare 9 del 04/08/2015 "motivazioni inappropriate" -Nota 24392 del 2015</p>	<p>Il farmaco biologico originatore o biosimilare, a minor costo di terapia, deve essere utilizzato come prima scelta nel paziente naive; in caso di documentata inefficacia terapeutica e/o intolleranza e/o effetti collaterali, va garantito il ricorso ad altro farmaco biosimilare o al farmaco biologico originatore. In caso di interruzione o in caso in cui sia opportuno uno switch, alla ripresa della</p>	

	<p>“inserimento biosimilari nel PTORS” -Biosimilari, comunicazioni costi DDD del 2016 -Biosimilari, comunicazioni costi DDD del 2017 - Circolare 20 del 2018 “motivazioni inappropriate” -DA 1085/2018</p>	<p>terapia, si dovrà utilizzare il biologico originatore o biosimilare, a minor costo di terapia. Qualore il medico prescrittore non ritenga di poter utilizzare il farmaco a minor costo è tenuto, contestualmente alla prescrizione, a produrre alla Direzione Sanitaria, specifica relazione dalla quale siano rilevabili le motivazioni della scelta. Deve essere garantito il principio della continuità terapeutica; pertanto, nei pazienti “non naive” al trattamento, il prescrittore potrà continuare la terapia già iniziata dandone opportuna motivazione in sede di prescrizione.</p>	
Toscana	<p>Deliberazione n. 457 del 01-04-2019 “Percorso di approvvigionamento ed utilizzo dei farmaci biologici nella Regione Toscana”</p>	<p>Nelle aziende sanitarie, sia i pazienti naive che i pazienti in terapia con il farmaco “originatore” riceveranno il nuovo farmaco “biosimilare”, se aggiudicatario della procedura pubblica di acquisto, salvo diversa documentata indicazione da parte del medico prescrittore, cui spetta sempre la decisione finale, non essendo consentita la sostituibilità automatica da parte del farmacista. Nei casi in cui il medico prescrittore ritenga opportuno continuare ad utilizzare il farmaco “originatore” e comunque non aggiudicatario della procedura pubblica di acquisto, dovrà predisporre una sintetica ma esaustiva relazione che documenti le ragioni cliniche che rendono necessaria la somministrazione del farmaco non aggiudicatario di gara rispetto al farmaco aggiudicatario. Tale documentazione dovrà essere inviata, dal medico prescrittore, al servizio farmaceutico di competenza del paziente, il quale la trasmetterà immediatamente al Settore Politiche del farmaco ed appropriatezza della Regione Toscana.</p>	Biosimilari
Umbria	<p>Deliberazione della Giunta Regionale n. 616, seduta del 11/06/2018, avente per oggetto “Linee di indirizzo sull’utilizzo dei biosimilari”</p>	<p>Con questa delibera è stato recepito il Secondo Position Paper AIFA sui Farmaci Biosimilari. In particolare, [...] rilevante ai fini dell’intercambiabilità dei farmaci originatori con i corrispondenti biosimilari sia per quanto riguarda i pazienti naive quanto per i pazienti già in cura[...] [...] l’eventuale prescrizione di farmaci biologici, siano essi originatori o biosimilari, non risultanti aggiudicatari della procedura di gara, dovrà essere corredata da una sintetica ma esaustiva relazione che indichi le documentate ragioni che rendono necessaria la prescrizione al paziente di tale medicinale anziché del medicinale aggiudicato, ovvero dalla segnalazione di sospetta reazione avversa. Tale documentazione, che non inficia la libertà prescrittiva del medico ma che ha la finalità di sollecitare una maggiore ponderazione nella prescrizione del farmaco più costoso, potrà inoltre consentire una più capillare valutazione degli</p>	Biosimilari

		effetti prodotti dall'utilizzo di tali farmaci. [...]	
Valle d'Aosta	Procedura aziendale USL	L'Azienda USL della Valle d'Aosta (l'unica della Regione) si regola secondo una procedura aziendale dedicata, che ammette, in via eccezionale e unicamente sulla base di una richiesta motivata e documentata, la prescrizione di medicinali diversi da quelli aggiudicatari della fornitura (i.e. biosimilari). Ad ogni modo, la procedura in parola non ha avuto alcun impatto sulla segnalazione, non essendo state segnalate in Valle d'Aosta nel corso del 2018 sospette ADR ai medicinali in questione.	Biosimilari
Veneto	Documento regionale di approfondimento (allegato A al Decreto n. 112 del 13/09/2018)	<p>a) per il paziente naive è fortemente raccomandato che il medico prescriva il farmaco biologico aggiudicato con il prezzo più basso nella procedura regionale di acquisto;</p> <p>b) per i pazienti già in terapia, è opportuno che il medico favorisca il più possibile l'impiego del farmaco biologico aggiudicato con il prezzo più basso nella procedura regionale di acquisto, proponendo al paziente la sostituzione del farmaco sulla base di quanto riportato da AIFA ovvero: "il rapporto beneficio rischio dei biosimilari è il medesimo di quello degli originatori di riferimento" e viceversa.</p> <p>Qualora il medico prescrittore, in taluni casi, ritenga realmente necessario utilizzare il farmaco che non risultasse essere a prezzo più basso previsto nella procedura di gara, dovrà predisporre una sintetica ma esaustiva relazione che indichi le documentate ragioni cliniche che rendono necessaria la somministrazione del suddetto farmaco e/o le motivazioni acquisite dal paziente. A fronte quindi di tale motivata richiesta da parte del prescrittore, i servizi farmaceutici territoriali e ospedalieri saranno tenuti all'approvvigionamento e alla dispensazione del farmaco prescritto.</p>	Biosimilari

Analisi
delle segnalazioni
dei biosimilari degli
anti-TNF alfa, nelle
regioni con più di
10 segnalazioni
nel 2018

L'analisi è stata condotta nelle regioni con più di 10 segnalazioni nel 2018 per i farmaci appartenenti alla classe degli anti TNF alfa (etanercept, infliximab e rituximab), che rappresentano la classe con maggior numero di segnalazioni riconducibili a sospetta mancanza di efficacia, ottenendo il tasso di segnalazione dal rapporto tra il numero di segnalazione e le DDD per ogni singolo medicinale.

ETANERCEPT

Benepali

Regione/ Strutture con più segn..	Tasso Benepali/ Enbrel	N. segn Tot	Reazioni di mancanza di efficacia (ME)	Reazioni di mancanza di efficacia gravi (MEG)	Dettagli segnalazioni
Toscana 3 strutture a maggior tasso di segnalazioni	13	92	64/92	12/64	In 32 segnalazioni si evince che il paziente sia passato dall'originatore al biosimilare, e in 9 di queste il paziente è poi tornato nuovamente all'originatore (Enbrel). In altre 32 segnalazioni non è specificato se il paziente sia passato dall'originatore al biosimilare o meno.
Sicilia 2 strutture a maggior tasso di segnalazioni	4	82	66/82	1/66	Solo in 2 di questi 66 casi è specificato che si tratta di switch da Enbrel a Benepali e in uno di questi 2 casi viene riportata la ripresa di terapia con Enbrel. In tutte le restanti 64 schede non viene riportata alcuna informazione in merito a eventuale switch, ma solo la mancanza di efficacia (nei suoi vari termini e declinazioni), senza mai fare riferimento a precedenti terapie o azioni intraprese (salvo in alcuni casi la sospensione dello stesso Benepali). In 7 casi si tratta di segnalazioni ottenute nell'ambito di un progetto regionale di FV attiva. In 5 casi la gravità non è stata inserita.
Campania 2 strutture a maggior tasso di	9	29	15/29	4/29	Solo in 3 casi su 15 di mancanza di efficacia è chiaramente indicato che si tratta di switch da originatore a biosimilare (in uno di questi viene

segnalazioni					specificato che il paziente è poi tornato a Enbrel). In altri tre casi (in cui non è invece riportato lo switch da Enbrel), il paziente, dopo aver sperimentato un fallimento terapeutico di Benepali, è passato a Cosentyx.
Piemonte 4 strutture a maggior tasso di segnalazioni	6	28	16/28	3/28	Tutte le 16 segnalazioni riferiscono di casi in cui è avvenuto uno switch da originatore (Enbrel) a biosimilare (Benepali) e nella maggior parte dei casi al paziente è stato reintrodotta Enbrel. Sul totale delle 28 segnalazioni, la maggioranza (8) proviene da quattro strutture, una in particolare (in molte delle schede inserite da questa struttura il segnalatore commenta in maniera piuttosto dettagliata l'accaduto); si riporta a seguire una frase tipo inserita: <i>“Segnalazione per ripresa di malattia articolare infiammatoria dall'avvio di ETN biosimilare (Benepali in paziente in precedenza in buon controllo clinico; reintroduzione di ETN originatore (Enbrel) con il quale era stato ottenuto il target terapeutico”</i> .
Lombardia 2 strutture a maggior tasso di segnalazioni	0,28	24	24/24	5/24	Tutte le 24 segnalazioni si riferiscono a casi di sospetta mancanza di efficacia del farmaco (inclusi anche indicatori indiretti di inefficacia terapeutica, quali artralgia, dolore articolare, psoriasi, ecc.). In 9 di questi 24 casi, è chiaramente indicato che si tratta di switch da originatore e biosimilare, e in 5 di questi casi viene anche specificato che il paziente è tornato nuovamente a Enbrel. Sul globale delle 24 segnalazioni, la maggioranza (11) proviene da due strutture e tutte sono relative a segnalazioni di sospetta mancanza di efficacia.

<p>Emilia Romagna</p> <p>2 strutture a maggior tasso di segnalazione</p>	11	20	14/20	3/20	<p>Solo 14 delle 20 segnalazioni si riferiscono a casi di mancanza di efficacia del farmaco (inclusi anche indicatori indiretti di inefficacia terapeutica, quali artralgia, dolore articolare, psoriasi, ecc.). Solo in 4 casi, è chiaramente indicato che si tratta di switch tra originatore e biosimilare (in uno di questi viene specificato che il paziente è poi tornato a Enbrel).</p> <p>Sul globale delle 20 segnalazioni, due strutture hanno un tasso di segnalazione superiore. In entrambi i casi tutte le segnalazioni inserite da queste due strutture si riferiscono a casi di sospetta inefficacia.</p>
<p>Sardegna</p> <p>2 strutture a maggior tasso di segnalazione</p>	16	17	9/17	9/17	<p>Solo 9 segnalazioni delle 17 totali si riferiscono a casi di sospetta mancanza di efficacia del farmaco. In 8 casi nella scheda è riferito lo switch da originatore a biosimilare (solo in un caso è chiaramente segnalata la ripresa dell'originatore); nel restante caso non è specificato se il paziente fosse passato dall'originatore al biosimilare o se avesse iniziato direttamente la terapia con il biosimilare. Tutte le 9 segnalazioni di sospetta inefficacia in questo caso sono state giudicate "gravi".</p> <p>In generale sul totale delle 17 segnalazioni inserite, 9 erano "gravi" (tutte quelle da sospetta inefficacia) e 8 "non gravi".</p>

INFLIXIMAB

Remsima

Regione/ Strutture con più segnal.	Tasso Remsima/ Remicade	N. Segn. Tot	ME	MEG	Dettagli segnalazioni
Piemonte 2 strutture a maggior tasso di segnalazione	0	6	3/6	0	Su 6 segnalazioni inserite, 3 sono relative a casi di mancanza di efficacia; queste ultime reazioni sono state classificate come non gravi. In tutti e tre i casi è riportato lo switch da originatore (Remicade) a biosimilare (Remsima). Di queste tre segnalazioni 2 provengono dalla stessa struttura. Globalmente sul totale delle 6 segnalazioni inserite, 5 sono "non gravi" e solo 1 risulta "grave".
Sicilia 3 strutture a maggior tasso di segnalazione	2,28	39	20/39	1/20	Su 39 segnalazioni inserite nel 2018, 20 sono relative a una sospetta inefficacia del farmaco. Solo in una viene riportato uno switch da originatore a biosimilare. Sul totale delle 39 segnalazioni, 33 sono "non gravi" e 6 "gravi"; per le 20 segnalazioni di inefficacia 17 sono "non gravi", 1 "grave" ed 1 "non definita".
Calabria una struttura a maggior tasso di segnalazione	0,32	9	3/9	0	Su 9 segnalazioni inserite, 3 sono relative a casi di mancanza di efficacia; in nessuno di questi 3 casi viene riportato uno switch da originatore a biosimilare. Queste ultime segnalazioni provengono dalla medesima struttura. 8 segnalazioni sono "non gravi" e 1 "grave". Tutte e 3 le reazioni di sospetta mancanza di efficacia sono definite "non gravi".

Lombardia 2 strutture a maggior tasso di segnalazione	0,52	14	5/14	1/5	14 le segnalazioni inserite nel 2018 in Lombardia; 5 si riferiscono a sospetti casi di inefficacia del farmaco (uso di PT Farmaco inefficaci e PT correlati a una sospetta inefficacia). In due delle 5 segnalazioni con sospetta inefficacia si riporta uno switch da originatore (Remicade) a biosimilare (Remsima). Delle 14 segnalazioni 3 risultano "gravi" e le altre 11 "non gravi"; tra le 5 segnalazioni di inefficacia 4 sono "non gravi".
Liguria 2 strutture a maggior tasso di segnalazione	0,77	8	3/8	1/3	Nel 2018 sono state inserite in RNF 8 segnalazioni; 3 si riferiscono a casi di sospetta mancanza di efficacia. In questi ultimi 3 casi viene riferito uno switch da originatore a biosimilare e le segnalazioni provengono dallo stesso centro. 5 segnalazioni sono "non gravi", 1 "grave" e 2 "non definite/vuote". Dei tre casi relativi a sospetta mancanza di efficacia, 1 caso è stato definito "grave", 1 "non grave" e in 1 caso la gravità non è stata definita.

Inflectra

Regione/ Strutture con più segnal.	Tasso Inflectra/ Remicade	N. Segn Tot	ME	MEG	Dettagli segnalazioni
Emilia Romagna 2 strutture a maggior tasso di segnalazione	39	19	2/19	0	Su 19 segnalazioni inserite, solo 2 sono relative a casi di mancanza di efficacia di Inflectra; entrambe sono reazioni non gravi e in nessuna delle due viene riportato uno switch da originatore a biosimilare. Per le altre 17 schede non riportanti reazioni di inefficacia del farmaco, si sottolinea che in una di queste relativa a una segnalazione di " <i>Difficoltà nella respirazione e Reazione cutanea</i> ", viene specificato che il paziente veniva da uno switch da originatore a biosimilare (Remsima). 15 segnalazioni sono "non gravi" e 4 "gravi".

Sicilia una struttura a maggior tasso di segnalazione	1,34	15	6/15	2/6	Su 15 segnalazioni inserite nel 2018, 6 sono relative a una sospetta inefficacia del farmaco. In nessuna delle sei è riportato uno switch da originatore a biosimilare, mentre, in un caso relativo a una segnalazione di <i>“Costrizione toracica, Malessere generale, Reazione cutanea generalizzata”</i> , si evince uno switch da altro biosimilare (Remsima). 13 segnalazioni sono “non gravi” e 2 gravi; per le segnalazioni di inefficacia 4 sono non gravi e 2 gravi.
Toscana 3 strutture a maggior tasso di segnalazione	1,69	22	10/2 2	6/10	Su 22 segnalazioni inserite, 10 sono relative a casi di mancanza di efficacia di Inflectra; in 7 di queste 10 viene riportato uno switch da originatore a biosimilare; in uno di questi casi invece il paziente data la mancanza di efficacia di Inflectra passa a Remicade, ma non si evince un primo switch da originatore a biosimilare. Globalmente sul totale delle 22 segnalazioni inserite, 12 sono “non gravi” e solo 10 “gravi”. Delle reazioni di sospetta mancanza di efficacia 4 sono definite “non gravi” e 6 “gravi”.
Lombardia 2 strutture a maggior tasso di segnalazione	3,67	17	0	0	17 segnalazioni inserite nel 2018 in Lombardia; in nessuna di queste segnalazioni si fa menzione a una sospetta mancanza di efficacia di Flixabi. In 3 schede si fa riferimento a uno switch; di queste tre, due si riferiscono a uno switch da altro biosimilare (Remsima) al biosimilare Flixabi; nell’altro caso lo switch è avvenuto da originatore a Flixabi. La maggior parte delle segnalazioni inserite si riferisce a stati correlati a reazioni infusionali e/o a reazioni di tipo allergico/anafilattico. Delle 17 segnalazioni 3 risultano “gravi” e 14 “non gravi”.

Lazio una struttura a maggior tasso di segnalazione	4,84	11	1/11	1/1	11 segnalazioni inserite in RNF nel 2018; una sola riportante un PT di inefficacia: in questa non si fa menzione a uno switch da originatore a biosimilare. Nessuna delle restanti segnalazioni (riportanti altri PT) riferisce di uno switch da originatore a biosimilare. Delle 11 segnalazioni 5 sono “gravi” e 6 “non gravi”; la segnalazione di sospetta inefficacia è stata classificata tra le gravi.

Flixabi (Regioni con più di 10 segnalazioni inserite nel 2018)

Regione/ Strutture con più segnal.	Tasso flixabi/re micade	N. Segn. Tot	ME	MEG	Dettagli segnalazioni
Lombardia 2 strutture a maggior tasso di segnalazione	0,48	17	0	0	17 segnalazioni inserite nel 2018 in Lombardia. In nessuna di queste segnalazioni si fa menzione ad una sospetta mancanza di efficacia di Flixabi. Dall’analisi di ogni singola scheda è possibile comunque rilevare 3 schede nelle quali si fa riferimento ad uno switch; di queste tre, due si riferiscono ad uno switch da altro biosimilare (Remsima) al biosimilare Flixabi, e non da originatore a Flixabi; nell’altro caso invece lo switch è avvenuto da originatore a Flixabi. La maggior parte delle segnalazioni inserite si riferiscono a stati correlati a reazioni infusionali e/o a reazioni di tipo allergico/anafilattico. Delle 17 segnalazioni 3 sono “gravi” e 14 “non gravi”.

RITUXIMAB

Truxima

Regione/ Strutture con più segnal.	Tasso Truxim a/MabT hera	N. Segn Tot	ME	MEG	Dettagli segnalazioni
Emilia Romagna 2 strutture a maggior tasso di segnalazion e	9,5	15	0	0	Nel 2018 sono state inserite in RNF 15 segnalazioni. In nessuna di queste segnalazioni si fa menzione a una sospetta mancanza di efficacia di Truxima; tuttavia è possibile rilevare 3 schede relative a reazioni infusionali di tipo anafilattico/allergico nelle quali si evince che il paziente era in precedenza in trattamento con l'originatore (MabThera) e che tali reazioni si siano verificate dopo lo switch al biosimilare. In tutti i restanti 12 casi non si evince alcuno switch originatore/biosimilare.
Lombardia una struttura a maggior tasso di segnalazion e	6,1	13	0	0	Nel 2018 sono state inserite in RNF 13 segnalazioni. In nessuna di queste si fa menzione a una sospetta mancanza di efficacia di Truxima; tuttavia è possibile rilevare 1 sola scheda dalla quale si evince che il paziente era in precedenza in trattamento con l'originatore (MabThera) e che le reazioni si siano verificate dopo lo switch al biosimilare. In tutti i restanti casi non si evince alcuno switch originatore/biosimilare (peraltro in alcuni casi, almeno due, viene specificato che il paziente era o alla prima infusione o al primo ciclo di trattamento con rituximab – direttamente con il biosimilare).
Lazio 2 strutture a maggior tasso di segnalazion e	21,7	11	0	0	Nel 2018 sono state inserite in RNF dalla regione Lazio 11 segnalazioni aventi come farmaco sospetto Truxima. In nessuna di queste segnalazioni si fa menzione a una sospetta mancanza di efficacia di Truxima e in nessun caso viene riportato uno switch da originatore a biosimilare.
Toscana 3 strutture a	2,5	10	1	1	Nel 2018 sono state inserite in RNF 10 segnalazioni; di queste, solo in 1 caso si fa riferimento a una sospetta mancanza di

maggior tasso di segnalazion e					efficacia (ADR segnalata come indicatori indiretti di inefficacia terapeutica “Artrite reumatoide”, ecc.); in questo caso è riportato lo switch da originatore a biosimilare e dopo il fallimento terapeutico con il biosimilare il ritorno all’originatore. Delle 10 segnalazioni 6 sono non gravi e 4 gravi; in merito all’unica segnalazione di sospetta mancanza di efficacia, si evince che la segnalazione è stata valutata come “grave”.
---	--	--	--	--	--

Valutazione dei Rapporti Periodici di Sicurezza (PSURs)

L'analisi degli ultimi PSURs disponibili per originatori e biosimilari ha un carattere indicativo in quanto i dati di segnalazione spontanea non forniscono una stima accurata delle incidenze a causa dell'*underreporting* (sottostima del numero di segnalazioni per scarsa attitudine alla segnalazione). Pertanto, tale revisione non costituisce un'alternativa alla conduzione di adeguati studi comparativi. Inoltre, anche quando in alcuni casi sono state rilevate delle differenze, va tenuto conto dell'esiguo numero di casi riportati, il che aumenta l'incertezza del dato riportato come tasso di segnalazione. Si riporta di seguito una sintesi di quanto emerso per ogni principio attivo valutato: adalimumab, etanercept, infliximab, enoxaparina sodica, follitropina alfa, filgrastrim, rituximab, insulina glargine, somatropina ed epoietina alfa.

ADALIMUMAB E BIOSIMILARI

Relativamente al medicinale originatore e ai biosimilari di adalimumab, non è stato possibile procedere a una valutazione completa di sicurezza per la recente data autorizzativa dei biosimilari (2017) e per la conseguente mancata commercializzazione. Per l'originatore (Humira) non sono emerse nuove problematiche di sicurezza oltre a quelle già conosciute. I dati a disposizione sulla mancanza di efficacia non modificano il profilo di sicurezza.

ETANERCEPT E BIOSIMILARI

Effettuando una valutazione degli PSURs presentati per etanercept e per i suoi biosimilari, si nota una differenza sui dati di esposizione e sui dati di sicurezza *post-marketing*, giustificata dalle differenti date autorizzative (Enbrel 2000, Benepali 2016, Erelzi 2017). Considerando quanto presentato dalle rispettive aziende titolari di AIC sugli studi conclusi e in corso, non emergono dati rilevanti sulla sicurezza e, pertanto, non si evidenziano differenze tra etanercept originatore e biosimilare. Durante il periodo analizzato, non sono state intraprese azioni regolatorie per ragioni di sicurezza per Benepali. Mentre, per Enbrel, sono state intraprese azioni regolatorie relative alla sicurezza del medicinale, ma non sono riconducibili alla mancanza di efficacia.

Complessivamente, dagli PSURs analizzati, non risultano nuove problematiche di sicurezza, comprese quelle legate alla mancanza di efficacia e allo switch tra originatore e biosimilare e viceversa, e quanto descritto è in linea con il profilo di sicurezza conosciuto per etanercept e con la fisiopatologia associata alle malattie di base trattate.

INFLIXIMAB E BIOSIMILARI

Effettuando una valutazione degli PSURs presentati per Remicade (infliximab) e per i biosimilari Inflectra, Remsima, Flixabi e Zessly, si nota una differenza sui dati di esposizione e sui dati di sicurezza *post-marketing*, giustificata dalle differenti date autorizzative (Remicade 1999, Inflectra 2013, Remsima 2013, Flixabi 2016, Zessly 2018).

Durante il periodo analizzato sono state intraprese azioni regolatorie solo per Remicade relative alla sicurezza del medicinale, ma non riconducibili alla mancanza di efficacia e allo switch da un medicinale all'altro. In considerazione delle problematiche legate alla mancanza di efficacia e allo switch da un medicinale all'altro e viceversa, non emergono dati rilevanti sulla sicurezza, considerando quanto presentato dalle rispettive aziende. Quanto descritto è in linea con il profilo di sicurezza conosciuto per infliximab originatore e biosimilari e con la fisiopatologia associata alle malattie di base.

Per quanto riguarda i medicinali a base di **ENOXAPARINA** (originatore e biosimilari) e di **FOLLITROPINA ALFA** (originatore e biosimilare), non è possibile effettuare una valutazione completa per l'esiguo numero di dati *post-marketing*, in particolare sulla possibile mancanza di efficacia.

In merito ai medicinali originatori e ai rispettivi biosimilari a base di [FILGRASTIM](#), [RITUXIMAB](#), [INSULINA GLARGINE](#), [SOMATROPINA](#) ed [EPOIETINA ALFA](#), dalla valutazione di sicurezza condotta risulta che i dati disponibili non modificano il profilo beneficio/rischio.

Per i medicinali sopra riportati sono stati calcolati i tassi di segnalazione, relativi alla mancanza di efficacia, considerando le sospette reazioni avverse al farmaco riconducibili a inefficacia terapeutica e il dato di esposizione, espresso in pazienti-anno (*patient-year/PY*). I Preferred Terms (PT) relativi all'inefficacia sono stati definiti con l'utilizzo del dizionario medico MedDRA (*Drug ineffective, Drug effect incomplete, Therapeutic product ineffective, Therapeutic response decreased, Therapeutic response delayed, Condition aggravated, Drug effect decreased, Treatment failure, No therapeutic response*). Non sono emerse disproportioni da tali confronti e il valore del tasso di segnalazione relativo all'originatore e ai rispettivi biosimilari è risultato confrontabile per etanercept originatore-biosimilari, infliximab originatore-biosimilari, filgrastim originatore-biosimilari, rituximab originatore-biosimilari, insulina glargine originatore-biosimilare, somatropina originatore-biosimilare ed epoietina originatore-biosimilari. Per i restanti principi attivi non è stato possibile calcolarlo per la mancanza dei dati a disposizione.

In generale, i vari aspetti degli PSURs sono stati pertanto attentamente considerati in merito alla mancanza di efficacia e allo switch da un medicinale all'altro. Dalla valutazione condotta non sono emersi dati rilevanti sulla sicurezza se non quelli già conosciuti e gestiti a livello europeo e condivisi tra gli Stati Membri.

Revisione
della letteratura
scientifica in merito
allo switch
da originatore
a corrispondenti
biosimilari

Ad oggi sono disponibili i risultati di diversi studi, sia di tipo sperimentale che osservazionale, che hanno avuto come principale obiettivo quello di valutare gli esiti clinici dei pazienti soggetti a switch tra farmaci biologici. Sono stati condotti a tal proposito degli approfondimenti circa gli aspetti metodologici legati allo studio degli switch tra diversi biologici. In ogni caso, l'analisi di tali studi e delle revisioni sistematiche disponibili presenti nella letteratura scientifica internazionale mostra risultati rassicuranti circa l'efficacia e la sicurezza di tale pratica.

Due recenti *review* di *trial* clinici e studi osservazionali [1,2] hanno messo in risalto che, sulla base delle evidenze *pre-* e *post-marketing*, lo switch da biologico originatore a biosimilare non aumenta il rischio di immunogenicità, reazione avverse, né tanto meno di inefficacia terapeutica. Un'altra *review* degli studi osservazionali [3] ha messo in luce che non vi sono metodologie standard predefinite per valutare l'impatto dello switch nella pratica clinica. Il disegno di studio utilizzato più di frequente per analizzare questo fenomeno è quello di coorte (65,6%) seguito da quello caso-controllo (21,9%) e cross over (12,5%).

Segue un focus relativo all'efficacia e alla sicurezza dello switch da infliximab ed etanercept originatore verso i rispettivi biosimilari.

In tale contesto, ad oggi, sono stati pubblicati numerosi studi sia sperimentali che osservazionali atti a valutare l'efficacia e la sicurezza dello switch tra i farmaci originatore e relativi biosimilari e viceversa. È stata, quindi, condotta una revisione non sistematica della letteratura relativamente all'efficacia e alla sicurezza dello switch da infliximab ed etanercept originatore verso i rispettivi biosimilari.

In particolare, è stata presa in considerazione tutta la letteratura scientifica con dati sperimentali e osservazionali che si riferiscono allo switch da etanercept/infliximab originatore al corrispondente biosimilare, poiché tali farmaci anti-TNF alfa sono quelli che, all'interno di tale classe terapeutica, presentano il biosimilare in commercio da un numero di anni sufficiente per trarre solide conclusioni in merito ai fenomeni associati all'intercambiabilità tra originatori e biosimilari di questi principi attivi.

Evidenze dai trial clinici

INFLIXIMAB

Lo studio NOR-SWITCH, trial clinico di fase IV, di non-inferiorità, condotto in doppio cieco, ha incluso pazienti affetti da artrite reumatoide, spondiloartrite, artrite psoriasica, colite ulcerosa, morbo di Crohn e psoriasi a placche cronica [4]. Questo studio ha dimostrato la non-inferiorità dello switch dall'infliximab originatore al biosimilare rispetto al trattamento continuativo con l'infliximab originatore, secondo un margine di non-inferiorità prestabilito del 15%; il peggioramento della patologia, infatti, si è verificato nel 26,2% (53/202) dei pazienti in trattamento con infliximab originatore e nel 29,6% (61/206) dei pazienti in trattamento con infliximab biosimilare. La frequenza di eventi avversi è risultata simile in entrambi i gruppi di trattamento (eventi avversi totali: 70% nel gruppo in trattamento continuativo con l'originatore verso 68% nel gruppo sottoposto a switch verso biosimilare; eventi avversi gravi: 10% nel gruppo in trattamento continuativo con l'originatore in confronto al 9% nel gruppo sottoposto a switch verso biosimilare). Tali risultati sono stati confermati nell'estensione dello studio open-label a 52 settimane [5].

Negli studi open-label di estensione dei trial PLANETAS e PLANETRA [6,7], che hanno valutato l'efficacia e la sicurezza dello switch verso l'infliximab biosimilare in pazienti precedentemente trattati con il prodotto di riferimento per la spondilite anchilosante e l'artrite reumatoide, rispettivamente, l'incidenza della produzione di anticorpi anti-anticorpo monoclonale e il tasso di

risposta al trattamento erano simili tra il gruppo in terapia continuativa con infliximab originatore e il gruppo di soggetti che ricevevano uno switch verso il biosimilare.

Nello specifico, nello studio PLANETAS sono stati arruolati 250 pazienti affetti da spondilite anchilosante. Di questi, 174 (N= 88 in trattamento continuativo con infliximab originatore; N= 86 con switch verso il biosimilare) hanno preso parte anche allo studio di estensione, e di questi l'80,7% (tra i pazienti in trattamento continuativo con infliximab originatore) e il 76,9% (tra quelli che andavano incontro a switch verso il biosimilare) raggiungevano una risposta secondo i criteri dell'Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS20) entro 102 settimane. Per quanto riguarda la *safety*, i principali eventi avversi includevano reazioni correlate all'infusione (7,8% nel gruppo di pazienti in trattamento continuativo con infliximab originatore verso 7,1% nel gruppo di pazienti che andavano incontro a switch verso il biosimilare), alterazione dei test per la funzionalità epatica (rispettivamente 4,4% vs 4,8%), infezioni del tratto respiratorio superiore (rispettivamente 3,3% vs 2,4%). I tassi di eventi avversi che hanno determinato l'interruzione del trattamento con infliximab erano simili in entrambi i gruppi. Allo stesso modo i tassi di positività per gli anticorpi anti-anticorpo monoclonale sono risultati simili tra i due gruppi dopo 102 settimane: rispettivamente 23,3% verso 27,4%.

Nello studio PLANETRA sono stati arruolati 606 pazienti affetti da artrite reumatoide. Di questi, 302 (N= 158 in trattamento continuativo con infliximab originatore; N= 144 con switch verso il biosimilare) hanno preso parte anche allo studio di estensione. Il 24,3% dei pazienti in trattamento continuativo con infliximab originatore e il 26,1% dei pazienti che andavano incontro a switch verso il biosimilare raggiungevano un tasso di risposta del 70%, secondo i criteri dell'American College of Rheumatology (ACR70), dopo 102 settimane. L'incidenza di eventi avversi è risultata simile tra il gruppo di pazienti in trattamento continuativo con infliximab originatore (85/159, 53,5%) e il gruppo di pazienti avevano uno switch verso il biosimilare (77/143, 53,8%). Alla settimana 102, il numero di pazienti che sono risultati positivi per gli anticorpi anti-anticorpo monoclonale era simile (p-value=0,48) nel gruppo in trattamento continuativo con infliximab originatore (64/159, 40,3%) e nel gruppo di pazienti avevano uno switch verso il biosimilare (64/143, 44,8%).

Recentemente è stato pubblicato un ulteriore studio [8] randomizzato e controllato che si proponeva di valutare l'efficacia, la sicurezza e l'immunogenicità dell'infliximab biosimilare (SB2) verso l'originatore (INF). In un campione di 584 pazienti con artrite reumatoide di grado moderato/severo, i pazienti sono stati randomizzati 1:1 per ricevere infliximab originatore (293) o biosimilare (291) per 46 settimane. Alla 54 settimana il gruppo di pazienti trattati con biosimilare (SB2/SB2) continuava ad assumere lo stesso medicinale mentre quello trattato con originatore è stato nuovamente randomizzato 1:1 allo switch verso biosimilare (INF/SB2) o a continuare con originatore (INF/INF) fino alla settimana 70. Lo studio è terminato alla 78 settimana di trattamento. L'efficacia misurata è risultata comparabile tra i gruppi di trattamento. Secondo i criteri di risposta proposti dall'American College of Rheumatology (ACR) le risposte tra le settimane 54 e 78 variavano dal 63,5% al 72,3% con INF/SB2, 66,3% - 69,4% con INF/INF e 65,6% - 68,3% con SB2/SB2. Gli eventi avversi associati al trattamento in questo periodo si sono verificati rispettivamente nel 36,2%, 35,6% e 40,3%, mentre le reazioni correlate all'infusione nel 3,2%, 2,0% e 3,5%. Riguardo all'immunogenicità, i dati relativi all'incidenza globale di ADA (antidrug antibodies) e di nuovi ADA dopo lo switch sono risultati sovrapponibili nei diversi gruppi di trattamento. In conclusione, i dati di questo studio mostrano che infliximab biosimilare mantiene efficacia, sicurezza e immunogenicità sovrapponibili al suo originatore fino alla 78^a settimana. Tali dati sono confermati anche dopo il passaggio dall'originatore al biosimilare.

ETANERCEPT

Lo studio EGALITY è un trial clinico randomizzato, in doppio cieco, che ha confrontato l'efficacia, la sicurezza e l'immunogenicità dell'etanercept originatore rispetto al biosimilare in pazienti affetti da psoriasi cronica a placche da moderata a severa [9]. In totale 531 pazienti sono stati randomizzati in rapporto 1:1 a ricevere etanercept originatore o biosimilare due volte a settimana per via sottocutanea. I pazienti con un miglioramento $\geq 50\%$ del Psoriasis Area and Severity Index (PASI 50) alla settimana 12 sono stati nuovamente randomizzati a continuare, fino alla settimana 30, lo stesso trattamento oppure ad essere sottoposti a tre switch terapeutici consecutivi tra etanercept biosimilare e originatore. Successivamente, i pazienti hanno continuato il trattamento con il prodotto assegnato fino alla settimana 52. La differenza nel tasso di risposta PASI 75 (miglioramento del PASI del 75% rispetto al baseline) dopo 12 settimane tra l'etanercept biosimilare e originatore era di -2,3% (differenza non statisticamente significativa). Dal baseline alla settimana 52, i valori medi e le variazioni percentuali rispetto al baseline del PASI sono risultati simili tra i gruppi in trattamento continuativo e i gruppi che andavano incontro a switch. La proporzione di pazienti che presentavano almeno un evento avverso correlato al trattamento fino alla settimana 52 è risultata simile tra il gruppo in trattamento continuativo con etanercept biosimilare (N = 98; 59,8%) e il gruppo in trattamento continuativo con il prodotto di riferimento (N= 98; 57,3%), così come tra il gruppo che andava incontro a switch da etanercept biosimilare verso l'originatore (N= 61; 61%) e il gruppo che andava incontro a switch da etanercept originatore verso il biosimilare (N= 57; 59%).

Il trial clinico condotto da Gerdes et al. ha dimostrato inoltre che l'efficacia, la sicurezza e l'immunogenicità dell'etanercept biosimilare sono simili a quelle del prodotto di riferimento e ha valutato gli effetti di switch ripetuti tra originatore e biosimilare [10]. Nello specifico, i pazienti sono stati randomizzati in rapporto 1:1 a ricevere il trattamento con etanercept originatore o biosimilare. I pazienti che raggiungevano una risposta PASI 50 entro 12 settimane sono stati ulteriormente randomizzati a continuare, fino alla trentesima settimana, il trattamento precedente oppure ad essere sottoposti a tre switch terapeutici consecutivi tra etanercept biosimilare e originatore. I risultati hanno dimostrato che le risposte PASI 50, PASI 75 e PASI 90 erano simili tra i due gruppi di trattamento. L'incidenza di eventi avversi, incluse le reazioni al sito di iniezione, è risultata simile tra il gruppo in trattamento continuativo (36,7%) e il gruppo sottoposto a switch multiplo (34,9%). Relativamente all'immunogenicità nessun paziente, in entrambi i gruppi, è risultato positivo per gli anticorpi anti-anticorpo monoclonale.

Il trial clinico di fase III, randomizzato, in doppio cieco, condotto da Emery et al., ha incluso pazienti affetti da artrite reumatoide [11]. In questo studio sono state valutate l'efficacia e la sicurezza in pazienti in trattamento continuativo con etanercept biosimilare e in pazienti sottoposti a switch da etanercept originatore verso il biosimilare. I tassi di risposta secondo i criteri dell'American College of Rheumatology sono risultati simili tra i due gruppi di trattamento: le risposte ACR20/50/70 alla settimana 52 sono state del 79,2%/52,0%/38,4% per il gruppo in trattamento continuativo con etanercept biosimilare e del 82,4%/53,8%/32,8% per il gruppo di pazienti sottoposti a switch dall'originatore al biosimilare; alla settimana 100, le risposte ACR20/50/70 sono state del 77,9%/59,8%/42,6% e del 79,1%/60,9%/41,7%, rispettivamente nei due gruppi. Relativamente alla sicurezza, l'incidenza di eventi avversi era del 47,6% per i pazienti in trattamento continuativo con il biosimilare e del 48,7% per i pazienti sottoposti a switch da etanercept originatore al biosimilare.

Un ulteriore trial clinico [12] ha provato a verificare nella reale pratica clinica, gli effetti in termini di efficacia e sicurezza della prosecuzione del trattamento in pazienti che accettano

volontariamente lo switch da originatore a biosimilare. La maggior parte dei pazienti arruolati era in trattamento con Enbrel (ETN) da più di un anno.

Nel 2016, a 642 pazienti è stato chiesto di trasferire il loro trattamento dall'originatore ETN all'SB4 biosimilare mediante una strategia di comunicazione strutturata [12]. Tutti i pazienti che hanno accettato lo switch sono stati arruolati nello studio (635). Lo studio prevedeva come confronto una coorte storica di pazienti (600) trattati con ETN nello stesso ospedale nel 2014. La persistenza alla terapia è stata confrontata attraverso un'analisi di regressione corretta per età, sesso, diagnosi e durata di trattamento con ETN, intervallo di dosi e DMARD e di livelli di proteina reattiva. Dei 642 pazienti trattati con ETN, 635 (99%) hanno concordato di passare dall'ET originatore a SB4 biosimilare, di cui 625 pazienti (433 con artrite reumatoide, 128 con artrite psoriasica e 64 con spondilite anchilosante) sono stati inclusi nella coorte di transizione e 600 pazienti trattati con ETN del 2014 sono stati inclusi nella coorte storica. Il tasso di persistenza del trattamento grezzo per SB4 biosimilare su 6 mesi era del 90% ([IC 95%] 88-93%), rispetto al tasso di persistenza del trattamento a 6 mesi del 92% (IC 95% 90-94%) per l'originatore ETN. I pazienti nella coorte di transizione, rispetto alla coorte storica, avevano un rischio relativo statisticamente significativo più elevato di interruzione del trattamento (rapporto di rischio aggiustato 1,57, IC 95% 1,05-2,36) e hanno mostrato diminuzioni più piccole nel livello di CRP (differenza aggiustata 1,8, 95% CI 0,3-3,2) e DAS28-CRP (differenza aggiustata 0,15, IC 95% 0,05-0,25) nell'arco di 6 mesi. La transizione non obbligatoria dall'originatore ETN all'SB4 biosimilare, utilizzando una strategia di comunicazione specificatamente progettata, ha portato a un tasso di persistenza del trattamento di 6 mesi leggermente più basso e minori diminuzioni dell'attività della malattia nella coorte di transizione rispetto alla coorte storica. Tuttavia queste differenze non sono state considerate clinicamente rilevanti.

Evidenze da studi osservazionali

INFLIXIMAB

Il recente studio osservazionale condotto tramite l'utilizzo dei dati del registro danese DANBIO ha valutato l'impatto dello switch da infliximab originatore al biosimilare su un totale di 802 pazienti affetti da artrite reumatoide (N= 403 pazienti), artrite psoriasica (N= 120 pazienti) e spondiloartrite assiale (N= 279 pazienti) e ha confrontato i livelli di attività della patologia prima e dopo lo switch [13]. I disease activity scores (DAS) nei 3 mesi di trattamento precedenti allo switch sono risultati simili a quelli nei 3 mesi successivi allo switch (DAS28 artrite reumatoide: 2,2 vs. 2,2; DAS28 artrite psoriasica: 2,5 vs. 2,3; BASDAI spondiloartrite assiale: 23 vs. 24, rispettivamente).

L'efficacia e la sicurezza dello switch da infliximab originatore a relativo biosimilare sono state valutate in 39 pazienti affetti da patologie reumatiche (spondilite anchilosante, artrite psoriasica, artrite idiopatica giovanile e artrite reattiva cronica) tramite uno studio osservazionale condotto da Nikiphorou et al. in Finlandia [14]. Ad un tempo mediano di 11 mesi (IQR: 7,5-13) dalla prima somministrazione dell'infliximab biosimilare, l'entità dei sintomi e il grado di attività della malattia sono risultati simili a quelli registrati durante il trattamento con il prodotto di riferimento [AUC medio originatore vs. biosimilare (p-value): dolore (0,36); affaticamento (0,08); velocità di eritrosedimentazione (0,28); proteina C reattiva (0,90)]. Per quanto riguarda la sicurezza, 11 pazienti (28,2%) hanno interrotto il trattamento con infliximab biosimilare a causa di: presenza di anticorpi anti-anticorpo rilevati prima della somministrazione del biosimilare (N= 3 pazienti); tubercolosi latente (N= 1 paziente); neurofibromatosi (N= 1 paziente); motivi soggettivi senza progressione della patologia (N= 6 pazienti).

In un altro studio osservazionale retrospettivo, Jung et al. hanno valutato l'efficacia e la sicurezza dello switch da infliximab originatore a biosimilare in 110 pazienti affetti da malattie infiammatorie croniche intestinali (59 affetti da morbo di Crohn e 51 da colite ulcerosa) in Corea [15]. Dei 59 pazienti affetti da morbo di Crohn, 27 hanno avuto uno switch verso il biosimilare, 25 (92,6%) dei quali hanno mantenuto una risposta biologica simile a quella ottenuta con il prodotto di riferimento e 2 (7,4%) hanno interrotto il trattamento a causa di inefficacia terapeutica. Dei 51 pazienti affetti da colite ulcerosa, 9 pazienti hanno avuto uno switch verso il biosimilare, e di questi 6 (66,7%) hanno mantenuto una risposta biologica simile a quella ottenuta con il prodotto di riferimento mentre 3 hanno interrotto il trattamento a causa di inefficacia terapeutica (N= 1), evento avverso (rash cutaneo e artralgia) (N= 1) o per volontà del paziente di essere trattato nuovamente con il prodotto di riferimento (N= 1).

Similmente, lo studio clinico prospettico open-label condotto da Buer et al. ha valutato la sicurezza e l'immunogenicità associate allo switch dal prodotto di riferimento (Remicade) all'infliximab biosimilare (Remsima) in pazienti affetti da malattie infiammatorie croniche intestinali [16]. I risultati hanno rilevato che lo switch non ha determinato una variazione significativa del grado di attività della patologia, né un incremento dell'immunogenicità. Nello specifico, rispetto al baseline, non sono state osservate variazioni significative dei disease activity scores dopo lo switch da Remicade a Remsima (morbo di Crohn: 87% vs. 81%; colite ulcerosa: 88% vs. 95%).

ETANERCEPT

I dati del registro danese DANBIO sono stati utilizzati per valutare l'efficacia e la sicurezza dello switch da etanercept originatore al biosimilare in pazienti affetti da artrite reumatoide, artrite psoriasica e spondiloartrite assiale [17]. In totale, sono stati arruolati 2.061 pazienti, dei quali 1.621 (79%) sono andati incontro a switch verso il biosimilare, mentre i restanti 440 (21%) erano non-switcher. Tra gli switcher, i disease activity scores erano simili, senza differenze cliniche rilevanti nei 3 mesi pre-switch/post-switch (DAS28 artrite reumatoide: 1,9 vs. 2,1; DAS28 artrite psoriasica: 1,8 vs. 2,1; BASDAI spondiloartrite assiale: 33 vs. 31). In generale, 299 (18,4% dei 1.621 switchers) e 145 (32,9% dei 440 non-switcher) pazienti interrompevano il trattamento durante il follow-up, principalmente per inefficacia terapeutica [N= 137 (8,4%) switcher vs N=48 (10,9%) non-switcher] o per eventi avversi [N= 77 (4,7%) switcher vs N=14 (3,2%) non-switcher].

Evidenze da revisioni sistematiche della letteratura

La crescente disponibilità di studi sul passaggio dai farmaci biologici di riferimento ai biosimilari, ha permesso di condurre revisioni sistematiche della letteratura e valutare l'efficacia e sicurezza nella pratica clinica dello switch sulla base di una pool di dati.

In particolare, Cohen e colleghi [18] hanno condotto una ricerca sui database Medline e Embase fino al 30 giugno 2017 associata ad una ricerca manuale su tutte le referenze disponibili. Sono state considerate in questo modo tutti gli studi contenenti informazioni sull'efficacia o sulla sicurezza relative a un passaggio dal biologico di riferimento a un biosimilare. Attraverso questa metodologia sono stati identificati i dati provenienti da 90 studi primari che avevano arruolato 14.225 individui unici. La grande maggioranza delle pubblicazioni non riportava differenze in immunogenicità, sicurezza o efficacia. La natura e intensità dei segnali di sicurezza riportati dopo il passaggio dal farmaco di riferimento ai biosimilari erano le stesse di quelle già note a seguito dell'uso continuato con il farmaco di riferimento da solo. Tre studi di grandi dimensioni dove erano registrati switch multipli tra originatore e biosimilare non hanno mostrato differenze in termini di efficacia e sicurezza tra i gruppi analizzati. Secondo gli autori della revisione, nel complesso, l'analisi sistematica della letteratura non suggerisce particolari preoccupazioni circa la sicurezza e

la probabilità di un maggior tasso di abbandono della terapia in seguito allo switch tra terapia biologica e i relativi biosimilari.

Un'altra revisione sistematica [19] ha identificato 63 pubblicazioni che si riferiscono a 57 studi di switch. In 50 di questi studi lo switch veniva indicato come "non medico" (23 clinici, 27 osservazionali) mentre in 7 studi non veniva indicata la ragione dello switch (dati osservazionali). In 8/57 degli studi considerati il *follow-up* si è protratto per oltre 1 anno. Dei 57 studi selezionati, 33 includevano analisi statistiche riguardanti lo stato della malattia o esiti del paziente; sebbene alcuni studi abbiano osservato alcune variabilità, la maggior parte delle analisi non ha rilevato differenze statisticamente significative tra i gruppi per i principali parametri di efficacia (misurata su $P < 0.05$ o intervalli di accettazione predefiniti). Inoltre, la maggior parte degli studi hanno riportato profili di sicurezza simili tra i gruppi.

Infine, un'ulteriore revisione sistematica [20] ha analizzato le evidenze che valutano la sicurezza e l'efficacia del passaggio tra infliximab di riferimento e biosimilari in pazienti con disturbi infiammatori, tra cui il morbo di Crohn, la colite ulcerosa, l'artrite reumatoide, la spondilite anchilosante, l'artrite psoriasica e la psoriasi a placche. Sono stati identificati tutti gli studi pubblicati che presentano dati sullo switch tra infliximab di riferimento e infliximab biosimilare usando i database MEDLINE EMBASE e ricercando manualmente gli *abstract* dai congressi ritenuti più rilevanti. Sono stati trovati in questo modo 113 articoli e 149 *abstract*. Di questi, 70 sono stati considerati rilevanti e inclusi nell'analisi finale. La maggior parte delle pubblicazioni consiste in studi clinici non controllati e osservazionali. A questi si aggiungono i dati di sei studi randomizzati e controllati. Anche in questo caso, gli autori non hanno rivelato tra i gruppi trattati con originatore o biosimilare dati di efficacia con differenze ritenute clinicamente rilevante o segnali di sicurezza associati allo switch.

Recentemente sono state pubblicate una serie di raccomandazioni per l'uso dei biosimilari nel trattamento delle patologie reumatiche sviluppate con una metodologia di consenso basata sull'analisi sistematica della letteratura. Anche in questo caso a seguito di una strategia di ricerca predefinita sono state analizzate 490 referenze da cui sono stati estratti 29 documenti utili per la stesura delle raccomandazioni. Il risultato finale è riassunto in 5 principi generali e 8 raccomandazioni specifiche rispetto alla sicurezza e affidabilità della pratica dello switch nel trattamento delle patologie reumatiche [21].

Conclusioni

Da quanto emerge dall'analisi quantitativa e qualitativa delle reazioni avverse segnalate e inserite nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza, non si evidenziano specifici problemi di sicurezza nell'uso dei biosimilari anche se per alcuni principi attivi, in particolari regioni, si riscontrano tassi di segnalazione un po' più elevati rispetto a quanto atteso. Questi clusters indicano la presenza di fattori locali, indipendenti dal profilo di sicurezza del medicinale e che non trovano riscontro nell'analisi generale dei dati della Rete Nazionale di Farmacovigilanza sul tutto il territorio nazionale.

Per quanto riguarda in particolare etanercept, infliximab e rituximab, sono state pertanto effettuate anche altre due analisi: una finalizzata a verificare l'esistenza di provvedimenti regionali che possano aver avuto un impatto sull'andamento delle segnalazioni (sezione 3) e l'altra di approfondimento delle segnalazioni dei biosimilari dei suddetti principi attivi nelle regioni con più di 10 segnalazioni inserite nel 2018 (sezione 4).

Oltre a quanto emerso dai dati relativi alle segnalazioni delle reazioni avverse, dalla valutazione dei Rapporti Periodici di Sicurezza non risultano nuove problematiche, comprese quelle legate alla mancanza di efficacia e allo switch tra originatore e biosimilare e viceversa. Quanto descritto è perfettamente in linea con il profilo di sicurezza noto per tale tipologia di medicinali; profilo che è valutato e condiviso a livello europeo tra tutti gli Stati Membri.

Infatti, in base alle normative europee vigenti in materia, ogni azienda titolare di AIC deve presentare insieme alla domanda di autorizzazione all'immissione in commercio un piano di gestione del rischio (Risk Management Plan; EU-RMP) che descriva il profilo di sicurezza del medicinale, tenendo conto anche del profilo di sicurezza noto del corrispondente medicinale di riferimento. L'EU-RMP deve anche descrivere le misure che i titolari intendono introdurre per individuare, caratterizzare e ridurre al minimo i principali rischi di un medicinale.

Per tutti i medicinali autorizzati nell'UE, oltre alle condizioni d'uso specificate nelle informazioni sul prodotto, per gestire un rischio specifico possono essere necessarie misure aggiuntive per minimizzare tale rischio (per esempio, opuscoli informativi, schede di allerta per il paziente o l'inclusione di pazienti in appositi registri). Nel caso di misure aggiuntive per il medicinale di riferimento, queste devono essere prese in considerazione anche per il medicinale biosimilare.

Inoltre, è prevista l'inclusione di un testo standard nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) e nel Foglio Illustrativo (FI) che inviti sanitari e pazienti a segnalare ogni sospetta reazione avversa (ADR). Nella compilazione di una scheda per la segnalazione di sospetta reazione avversa, soprattutto per farmaci biologici e biosimilari, è importante una precisa identificazione del medicinale attraverso l'indicazione della corretta denominazione del prodotto e del numero di lotto. Secondo l'articolo 22 del Decreto del Ministero della Salute del 30 aprile 2015, i medici e gli altri operatori sanitari sono tenuti a segnalare non oltre le 36 ore le sospette reazioni avverse di medicinali di origine biologica.

I medicinali biologici, così come altre tipologie di medicinali approvati dopo il 1° gennaio 2011, sono anche soggetti al cosiddetto "monitoraggio addizionale" e sono inclusi in un apposito elenco pubblico. Esso comprende i medicinali autorizzati nell'UE che sono sottoposti a controlli particolarmente rigorosi da parte delle autorità regolatorie, per esempio perché il principio attivo è stato commercializzato per la prima volta o perché i dati sul suo impiego a lungo termine sono ancora esigui. Il triangolo nero è usato per contraddistinguere i medicinali sottoposti a monitoraggio addizionale e ha lo scopo di incoraggiare operatori sanitari e pazienti a riferire eventuali sospette reazioni avverse ai nuovi medicinali. Questo simbolo è riportato nell'RCP e nel FI insieme alla seguente dicitura "Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale".

Infine, si deve tenere presente che: il processo di valutazione della biosimilarità è condotto dall'EMA e dalle Autorità regolatorie nazionali, al massimo livello di conoscenze scientifiche e sulla base di tutte le evidenze scientifiche disponibili; i dati sulla sicurezza possono essere estrapolati

soltanto dopo che è stato stabilito un profilo di sicurezza comparabile tra il medicinale di riferimento e il medicinale biosimilare in una determinata indicazione terapeutica.

Complessivamente, dall'analisi di sicurezza condotta per questa classe di medicinali, non risultano differenze significative tra originatori e biosimilari dovute, nello specifico, a mancanza di efficacia o allo switch tra un medicinale ed un altro. Il monitoraggio della sicurezza dei medicinali biosimilari segue le stesse norme che si applicano a tutti i medicinali biologici, che devono essere utilizzati in conformità alle raccomandazioni contenute nell'RCP e nel FI.

Anche l'analisi della letteratura internazionale disponibile conferma l'assenza di differenze in termini di efficacia e sicurezza nell'uso di biosimilari e dei rispettivi originatori.

Come per tutti gli altri medicinali, le autorità preposte valutano continuamente il rapporto beneficio/rischio e intraprendono le necessarie azioni regolatorie, garantendo in tal modo un monitoraggio del profilo di sicurezza nel tempo a tutela della salute pubblica.

Richiamando il Secondo Position Paper di AIFA (aprile 2018), si ricorda che la scelta terapeutica rimane una decisione clinica affidata sempre al medico prescrittore; a quest'ultimo è anche affidato il compito di contribuire a un utilizzo appropriato delle risorse ai fini della sostenibilità del sistema sanitario e alla corretta informazione del paziente sull'uso dei biosimilari.

Bibliografia

1. Trifirò G, Marcianò I, Ingrasciotta Y (2018) Interchangeability of biosimilar and biological reference product: updated regulatory positions and pre- and post-marketing evidence. *Expert Opin Biol Ther.* doi: 10.1080/14712598.2018.1410134
2. Ingrasciotta Y, Cutroneo PM, Marcianò I, et al (2018) Safety of Biologics, Including Biosimilars: Perspectives on Current Status and Future Direction. *Drug Saf.* 41:1013-1022. doi: 10.1007/s40264-018-0684-9.
3. Belleudi V, Trotta F, Vecchi S, et al (2018) Studies on drug switchability showed heterogeneity in methodological approaches: a scoping review. *J Clin Epidemiol*; 101:5-16. doi: 10.1016/j.jclinepi.2018.05.003.
4. Jørgensen KK, Olsen IC, Goll GL, et al (2017) Switching from originator infliximab to biosimilar CT-P13 compared with maintained treatment with originator infliximab (NOR-SWITCH): a 52-week, randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet.* doi: 10.1016/S0140-6736(17)30068-5
5. Løvik Goll G, Kaasen Jørgensen K, Sexton J (2017) Long-Term Safety and Efficacy of Biosimilar Infliximab (CT-P13) after Switching from Originator Infliximab: Results from the 26-Week Open Label Extension of a Randomized Norwegian Trial. <https://acrabstracts.org/abstract/long-term-safety-and-efficacy-of-biosimilar-infliximab-ct-p13-after-switching-from-originator-infliximab-results-from-the-26-week-open-label-extension-of-a-randomized-norwegian-trial/>
6. Park W, Yoo DH, Miranda P, et al (2017) Efficacy and safety of switching from reference infliximab to CT-P13 compared with maintenance of CT-P13 in ankylosing spondylitis: 102-week data from the PLANETAS extension study. *Ann Rheum Dis.* doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208783
7. Yoo DH, Prodanovic N, Jaworski J, et al (2017) Efficacy and safety of CT-P13 (biosimilar infliximab) in patients with rheumatoid arthritis: Comparison between switching from reference infliximab to CT-P13 and continuing CT-P13 in the PLANETRA extension study. *Ann Rheum Dis.*; 76:355-363 doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208786
8. Smolen JS, Choe JY, Prodanovic N, et al (2018) Safety, immunogenicity and efficacy after switching from reference infliximab to biosimilar SB2 compared with continuing reference infliximab and SB2 in patients with rheumatoid arthritis: results of a randomised, double-blind, phase III transition study. *Ann Rheum Dis.* 77: 234-240. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211741.
9. Griffiths CEM, Thaçi D, Gerdes S, et al (2017) The EGALITY study: a confirmatory, randomized, double-blind study comparing the efficacy, safety and immunogenicity of GP2015, a proposed etanercept biosimilar, vs. the originator product in patients with moderate-to-severe chronic plaque-type psoriasis. *Br J Dermatol.* 176:928-938 doi: 10.1111/bjd.15152
10. Gerdes S, Thaçi D, Griffiths CEM, et al (2018) Multiple switches between GP2015, an etanercept biosimilar, with originator product do not impact efficacy, safety and immunogenicity in patients with chronic plaque-type psoriasis: 30-week results from the phase 3, confirmatory EGALITY study. *J Eur Acad Dermatology Venereol.* doi: 10.1111/jdv.14605
11. Emery P, Vencovský J, Sylwestrzak A, et al (2017) Long-term efficacy and safety in patients with rheumatoid arthritis continuing on SB4 or switching from reference etanercept to SB4. *Ann Rheum Dis.* doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211591.
12. Tweehuysen L, Huiskes VJB, van den Bemt BJB, et al (2018) Open-Label, Non-Mandatory Transitioning from originator Etanercept to Biosimilar SB4: Six-Month Results From a Controlled Cohort Study. *Arthritis Rheumatol*; 70:1408-1418. doi: 10.1002/art.40516.
13. Glintborg B, Sørensen IJ, Loft AG, et al (2017) A nationwide non-medical switch from originator infliximab to biosimilar CT-P13 in 802 patients with inflammatory arthritis: 1-year clinical

- outcomes from the DANBIO registry. *Ann Rheum Dis.* 76:1426-1431 doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210742
14. Nikiphorou E, Kautiainen H, Hannonen P, et al (2015) Clinical effectiveness of CT-P13 (Infliximab biosimilar) used as a switch from Remicade (infliximab) in patients with established rheumatic disease. Report of clinical experience based on prospective observational data. *Expert Opin Biol Ther.* 15:1677-83 doi: 10.1517/14712598.2015.1103733
 15. Jung YS, Park D Il, Kim YH, et al (2015) Efficacy and safety of CT-P13, a biosimilar of infliximab, in patients with inflammatory bowel disease: A retrospective multicenter study. *J Gastroenterol Hepatol.* 30:1705-12 doi: 10.1111/jgh.12997
 16. Buer LCT, Moum BA, Cvancarova M, et al (2017) Switching from Remicade® to Remsima® is well Tolerated and Feasible: A Prospective, Open-label Study. *J Crohns Colitis.* 53:692-699 doi: 10.1093/ecco-jcc/jjw166
 17. Glintborg B, Loft AG, Omerovic E, et al (2019) To switch or not to switch: results of a nationwide guideline of mandatory switching from originator to biosimilar etanercept. One-year treatment outcomes in 2061 patients with inflammatory arthritis from the DANBIO registry. *Ann Rheum Dis* 78:192-200 doi: 10.1136/annrheumdis-2018-213474.
 18. Cohen HP, Blauvelt A, Rifkin RM, et al (2018) Switching Reference Medicines to Biosimilars: A Systematic Literature Review of Clinical Outcomes. *Drugs.*78:463-478. doi: 10.1007/s40265-018-0881-y.
 19. McKinnon RA, Cook M, Liauw W et al (2018) Biosimilarity and Interchangeability: Principles and Evidence: A Systematic Review *BioDrugs.*32:27-52. doi: 10.1007/s40259-017-0256-z.
 20. Feagan BG, Lam G, Ma C et al. (2018) Systematic review: efficacy and safety of switching patients between reference and biosimilar infliximab. *Aliment Pharmacol Ther.* 49:31-40 doi: 10.1111/apt.14997
 21. Kay J, Schoels MM, Dörner T et al. (2018) Consensus-based recommendations for the use of biosimilars to treat rheumatological diseases. *Ann Rheum Dis.*;77:165-174. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211937.