

REPUBBLICA ITALIANA
Regione Siciliana



ASSESSORATO DELLA SALUTE
Dipartimento Regionale per la Pianificazione Strategica
Servizio 7 Farmaceutica
Centro Regionale di Farmacovigilanza

Prot. n. 59298

Palermo 23.07.2019

Oggetto: Analisi di sicurezza dei medicinali biosimilari anti-TNF alfa. Report AIFA e monitoraggio regionale

Ai Direttori Sanitari delle
Aziende Sanitarie

Ai Responsabili dei Servizi di Farmacie
delle Aziende Sanitarie

Ai Responsabili di Farmacovigilanza
delle Aziende Sanitarie

e p.c. Ufficio di Farmacovigilanza dell'AIFA
LORO SEDI

Con la nota prot. n. 92452 del 13/12/2018 sono stati evidenziati comportamenti distortivi in riferimento alla segnalazione di sospette reazioni avverse a farmaci. Tale nota faceva seguito all'indagine avviata dall'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), al fine di comprendere l'andamento delle segnalazioni di sospette reazioni avverse registrate nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza e confluite in *Eudravigilance* (Rete Europea di Farmacovigilanza), riferite ad alcuni principi attivi per i quali sono stati introdotti farmaci biosimilari.

Come detto, l'AIFA, nel corso delle procedure di analisi del segnale, aveva infatti rilevato alcune anomalie verosimilmente ascrivibili ad un uso distorto delle segnalazioni di sospette reazioni avverse a farmaci.

In data 12 luglio 2019, l'Agenzia ha pubblicato sul proprio sito il report "*Medicinali Biosimilari. Analisi di sicurezza*", che si allega alla presente. Il documento è un approfondimento degli aspetti di sicurezza dei medicinali biosimilari, elaborato sulla base dei dati raccolti dalle segnalazioni di sospette reazioni avverse (ADR), e fornisce informazioni sull'uso nella pratica clinica di tali farmaci, con l'obiettivo di contribuire a una migliore comprensione della loro efficacia terapeutica e sicurezza.

L'Agenzia evidenzia una spiccata "*disomogeneità territoriale dei tassi di segnalazione con differenze regionali verosimilmente legate a fattori locali e indipendenti dal profilo di sicurezza del medicinale*".

In particolare, la Sicilia è tra le Regioni con il maggior numero di segnalazioni di sospette ADR da biosimilari *Anti-TNF alfa (etanercept, infliximab)*, che rappresenta la classe con maggior numero di segnalazioni riconducibili a sospetta mancanza di efficacia.

Alla luce dei dati sopra descritti, lo scrivente Ufficio ha effettuato un'analisi dettagliata dei dati relativi alle segnalazioni di sospette ADR da biosimilari di *etanercept* e *infliximab*, inserite nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF), nell'anno 2018.

Per l'*etanercept biosimilare*, le Aziende con il numero maggiore di segnalazioni sono l'**A.O.U.P. G. Martino** e l'**A.O.U. Policlinico Vittorio Emanuele**.

Nella tabella seguente è riportato il dettaglio relativo al numero totale di segnalazioni di ADR inserite nella RNF ed al numero di segnalazioni di mancata efficacia da *Benepali*, suddiviso per Azienda Sanitaria.

Azienda Sanitaria	Benepali segnalazioni totali	Benepali n. mancata efficacia
Policlinico Messina	32	22
Policlinico Catania	13	12
ASP RG	12	9
AO Villa Sofia Cervello	10	9
AO Papardo	9	6
AO Garibaldi	7	5
ASP EN	6	4
ASP TP	2	1
Policlinico Palermo	1	1
Totale	92	69 (75%)

L'incidenza percentuale delle segnalazioni di mancata efficacia è pari al 75% del totale delle segnalazioni effettuate su Benepali. Tale percentuale è sovrapponibile a quella registrata per la specialità medicinale *Enbrel*, per la quale nello stesso periodo, in Sicilia, sono state inserite 54 segnalazioni di sospette ADR di cui 40 (74%) casi di mancata risposta terapeutica.

Al riguardo si richiama quanto già comunicato con la nota prot. n. 92199 del 6 dicembre 2017, in merito alla segnalazione di *mancata efficacia*. In particolare è stato chiarito che *“la progressione di malattia, di per se stessa, non è una ADR, mentre lo è un peggioramento della malattia qualora esso sia attribuito al farmaco. Se si ritiene che il farmaco abbia accelerato la progressione di malattia, oppure che tale progressione sia intervenuta per inefficacia del farmaco stesso, entrambi i casi sono da considerare reazioni avverse”*. Pertanto, si conferma che nei casi sopra descritti, il Clinico è tenuto a segnalare la mancata efficacia mediante la compilazione della scheda di segnalazione di sospetta reazione avversa, ai sensi della vigente normativa.

Confrontando invece il numero di segnalazioni di ADR “gravi” da *Enbrel* e da *Benepali*, rispettivamente pari a 7 (12,9%) e 4 (4,3%), si evidenzia un minor numero di segnalazioni di sospette

reazioni avverse gravi per il Benepali, dissipando in tal modo eventuali dubbi circa la minore sicurezza del farmaco biosimilare.

Il maggior numero di segnalazioni di sospetta ADR raccolte nel 2018 per Benepali è attribuibile all'effetto *Weber*, ovvero il fenomeno di “*reporting influenzato dai consumi dei farmaci e dal tempo di commercializzazione*”, secondo il quale è attesa l'ipersegnalazione di reazioni avverse alla fine del secondo anno dalla data di autorizzazione di un medicinale, determinando così un *bias* nella valutazione del profilo di sicurezza.

Per quanto riguarda l'*inflimab biosimilare* risultano in commercio tre specialità medicinali: *Inflectra*, *Flixabi* e *Remsima*. Le Aziende con il numero maggiore di segnalazioni sono l'*A.O.U. Policlinico Vittorio Emanuele e IAO Ospedali Riuniti Villa Sofia-Cervello*. Nella tabella seguente è riportato il dettaglio relativo al numero totale di segnalazioni di ADR inserite nella RNF ed al numero di segnalazioni di mancata efficacia per le tre sopra citate specialità medicinali suddiviso per Azienda Sanitaria.

Azienda Sanitaria	Remsima segnalazioni totali	Remsima n. mancata efficacia	Inflectra segnalazioni totali	Inflectra n. mancata efficacia	Flixabi segnalazioni totali	Flixabi n. mancata efficacia
Policlinico Catania	12	6	3	2	2	0
AO Villa Sofia Cervello	11	2	5	1	2	0
Policlinico Messina	9	7	1	1	1	0
ASP CL	5	0			3	3
AO Cannizzaro	1	1	1	1		
AO Papardo	2	2				
AO Garibaldi	2	2				
Policlinico Palermo	1	0	2	2		
ASP RG			2	0		
Eudravigilance	1	0	4	0		
Totale	44	21 (47,7%)	18	7 (38,9%)	8	3 (37,5%)

Nello stesso periodo, in Sicilia, sono state inserite 9 segnalazioni di sospette ADR da *Remicade* di cui 3 casi di mancata risposta terapeutica (33,3%).

Appare utile inoltre evidenziare che, dal confronto tra il numero di segnalazioni di ADR “gravi” da *Remicade*, *Remsima*, *Inflectra* e *Flixabi* rispettivamente pari a 1 (11,1%), 3 (6,8%), 2 (11,1%) e 1 (12,5%), si rileva una sostanziale sovrapposibilità.

Anche in questo caso, il maggior numero di segnalazioni di sospetta ADR raccolte nel 2018 per i biosimilari di infliximab (70 vs 9) è verosimilmente riconducibile anche all'effetto Weber.

Conclusioni

Dall'analisi quantitativa e qualitativa delle reazioni avverse segnalate ed inserite nella RNF non si evidenziano specifici problemi di sicurezza nell'uso dei biosimilari in Italia. In Sicilia, tuttavia, per i biosimilari di etanercept ed infliximab si riscontrano tassi di segnalazione più elevati rispetto a quanto atteso. Ciò appare ascrivibile principalmente all'uso distorto delle segnalazioni al fine di poter utilizzare le specialità medicinali aventi un maggior costo e non è in alcun modo dipendente dal profilo di sicurezza di tali medicinali, come dimostrato dall'analisi condotta dall'AIFA sui dati della RNF relativi a tutto il territorio nazionale.

A tal proposito l'AIFA ribadisce che, *“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 ed allo switch tra originator 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”*.

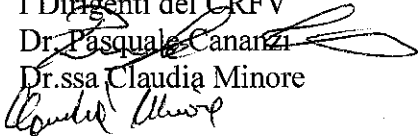
Alla luce di quanto sopra descritto si invitano le SS.LL., ognuno per gli aspetti di propria competenza, a porre in essere particolare attenzione alle sospette ADR relative ai medicinali in argomento, acquisendo una dettagliata relazione in merito ai dati di presunta inefficacia al fine di delimitare tale tipologia di segnalazione solo ai casi reali, sovrapponibili a quelli registrati nelle altre Regioni. Ciò per consentire anche una più appropriata gestione delle risorse disponibili, da perseguire anche tramite specifiche attività di formazione locali.

Si ricorda infine che, ai sensi della normativa di farmacovigilanza vigente, nella compilazione di una scheda per la segnalazione di sospetta reazione avversa 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. Inoltre, secondo l'art. 22 del DM 30/05/2015, i medici e gli operatori sanitari sono tenuti a segnalare non oltre 36 ore le sospette ADR relative a medicinali di origine biologica.

I Dirigenti del CRFV

Dr. Pasquale Cananzi

Dr.ssa Claudia Minore



Il Responsabile dell'U.O. 7.1

Dr.ssa Claudia La Cava



Il Responsabile del Servizio 7
Dr. Antonio Lo Presti

