

PRIMO RAPPORTO NAZIONALE SUI FARMACI BIOLOGICI E BIOSIMILARI

È stato presentato il 15 ottobre a Roma, presso Palazzo Marini, il I Rapporto Nazionale sui farmaci biologici e biosimilari realizzato da Cittadinanzattiva-Tribunale per i diritti del malato in collaborazione con Fare, Federazione delle Associazioni Regionali degli Economi e Provveditori della sanità.

“L’obiettivo del Rapporto è quello di sistematizzare le tantissime informazioni esistenti sul tema, favorire il confronto tra i diversi stakeholder a partire dalle Associazioni dei Pazienti, le Società Scientifiche e le Aziende Sanitarie, rilevare le distorsioni e criticità, nonché offrire alle Istituzioni un quadro chiaro sulla base del quale prendere provvedimenti specifici e adeguati” ha affermato Tonino Aceti, Coordinatore Nazionale del Tribunale per i Diritti del Malato in occasione della presentazione.

Farmaci biologici e biosimilari: l’acquisto e l’accesso nelle Regioni

La crisi economica internazionale si ripercuote sulle economie nazionali dei singoli Paesi, tra i quali l’Italia, con effetti diretti sui livelli di finanziamento del Servizio Sanitario Nazionale (SSN) e quindi sull’effettiva garanzia dei Livelli Essenziali di Assistenza. La costante diminuzione del prodotto interno lordo e il tasso di povertà mai così alto nel nostro Paese dal 2005 ne sono una diretta dimostrazione. Ciò nonostante, secondo i dati OECD (Organisation for Economic Co-operation and Development), nel 2011 l’Italia è stata il quarto Paese per pressione fiscale, superata solo da Danimarca, Svezia e Belgio. A questo quadro si oppone l’invecchiamento della popolazione e l’avanzamento del progresso tecnologico, che rende disponibili tecniche e terapie sempre più all’avanguardia, ma anche più costose. Conciliare quindi il diritto alla salute con la sostenibilità finanziaria del sistema sanitario, che – come abbiamo visto – ha un costo salato per le tasche degli italiani in

termini di contributi economici versati, diventa un tema prioritario, anche con riferimento all’accesso all’assistenza farmaceutica.

Secondo gli ultimi dati disponibili, presentati ufficialmente dall’AIFA il 24 settembre (pertanto non inseriti nel presente rapporto la cui stesura si è conclusa ad agosto 2013), la spesa farmaceutica ospedaliera (+3,7% rispetto al 2011) ha sforato del 101% il tetto previsto dal Fondo Sanitario Nazionale. Cresce anche la compartecipazione a carico del cittadino (+5,5% rispetto al 2011). In media ogni cittadino spende circa 430 euro. Si registrano, inoltre, ancora una volta, notevoli differenze regionali, con un aumento di consumi più alto in Sardegna e Lombardia (+2%) e la maggiore riduzione in Liguria (-2,5%) e in Basilicata (-2,2%).

Le differenze regionali non si limitano al volume del consumo, ma si ripercuotono anche nei tempi per poter accedere alle terapie. Secondo i dati pubblicati da *Meridiano Sanità* nel 2012 il tempo di inserimento nei PTOR (Prontuari Terapeutici Ospedalieri Regionali) varia da un minimo di 217 giorni, ad un massimo di 530 giorni. Inoltre, ci sono Regioni come la Toscana o l’Emilia-Romagna che adottano un Prontuario di Area Vasta, c’è chi non ha un PTOR come la Lombardia, oppure, ancora, esiste il caso della Provincia di Bolzano che ha adottato un Prontuario Ospedaliero Provinciale.

Si delinea, quindi, per il paziente, fra tagli di budget nazionale, regionale e aziendale, prontuari e piani terapeutici, un vero e proprio percorso ad ostacoli per accedere alla terapia più appropriata in termini di personalizzazione, efficacia, sicurezza e innovatività.

IL CASO DEI FARMACI BIOLOGICI E BIOSIMILARI

A partire dal 1982, anno dell’immissione in commercio del primo farmaco biotecnologico, la crescita e lo sviluppo di questa nuova tipologia di farmaci è stata esponenziale. Nel 2012 i farmaci biologici hanno rappresentato il 20% di quelli in commercio e il 50% di quelli in sviluppo.

Si tratta di farmaci particolarmente costosi, che però hanno rivoluzionato la cura di alcune patologie.

Proprio per questo, la scadenza del brevetto dei primi farmaci biotecnologici ha rappresentato un'importante opportunità per l'ingresso di farmaci simili, ma meno costosi, i cosiddetti farmaci biosimilari.

Il concetto di "medicinale biologico simile" viene introdotto per la prima volta nella legislazione dell'UE tramite la direttiva 2001/83/CE.

Per medicinale biosimilare si intende, secondo la definizione emanata dall'EMA (European Medicine Agency) nel 2012, "un medicinale sviluppato in modo da risultare simile a un medicinale biologico che è già stato autorizzato (il cosiddetto 'medicinale di riferimento')."

I medicinali biosimilari, dunque, differiscono dai farmaci generici che hanno strutture chimiche più semplici e che sono considerati identici ai loro medicinali di riferimento. Il principio attivo di un biosimilare e quello del suo medicinale di riferimento sono di fatto la stessa so-

stanza 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. Un biosimilare viene approvato quando è stato dimostrato che tale variabilità naturale ed eventuali differenze rispetto al medicinale di riferimento non influiscono sulla sicurezza o sull'efficacia."

Nel 2005 l'EMA stila le linee guida generali sui requisiti minimi dei prodotti biosimilari.

Nel 2006 l'Agenda Europea per i Farmaci approva i primi due biosimilari. Sempre nel 2006 la normativa italiana recepisce quella europea con il decreto legislativo n. 219.

Nel 2012 i biosimilari autorizzati in Europa sono 14 e 3 le sostanze approvate: somatotropina, epoetina alfa e zeta e filgrastim.

Nei prossimi anni, fra il 2014 ed il 2018, scadranno i brevetti di alcuni fra i farmaci biologici più venduti. Fra i farmaci biosimilari presto disponibili ci saranno più di dodici anticorpi



monoclonali utilizzati nelle cure oncologiche, per la cura della leucemia, per la cura del diabete e delle malattie autoimmuni.

La quota di mercato dei biosimilari è ancora molto ridotta in Italia rispetto ad altri Paesi, quindi le prospettive di un ampliamento del mercato sono ampie.

La cornice nazionale relativa all'utilizzo dei farmaci biotecnologici e biosimilari, al di là dell'aspetto economico, non è però ancora ben definita ed omogenea. Quello che si rileva è un moltiplicarsi di interpretazioni e di indirizzi da parte delle singole Regioni, a causa della mancanza di un orientamento nazionale definito, sino alla recente pubblicazione del *position paper* dell'AIFA, dove, quindi, in più casi a decidere la terapia sono stati i giudici amministrativi.

Lo scopo del presente Rapporto è pertanto quello di sistematizzare le conoscenze e le informazioni ad oggi esistenti, rilevare le differenze regionali, raccogliere il punto di vista delle principali Società Scientifiche coinvolte, delle Aziende Sanitarie, dei Provveditori e soprattutto quello dei pazienti, per evidenziare opportunità e criticità, e orientare le decisioni delle Istituzioni verso la tutela del diritto alla salute, così come sancito nella Carta Europea per i diritti del malato, che rappresenta, in questo tortuoso sentiero, la nostra bussola.

LA REGOLAMENTAZIONE DEI FARMACI BIOSIMILARI

L'autorizzazione in commercio per un farmaco biosimilare viene rilasciata dall'EMA tramite una procedura centralizzata di valutazione scientifica sull'efficacia, la qualità e la sicurezza del medicinale.

L'EMA ha inoltre pubblicato dei *concept paper* e delle linee guida, che sono state peraltro recentemente revisionate, sia generali, per i prodotti biosimilari, sia riguardanti aspetti specifici della dimostrazione di biosimilarità, sia specifiche per singole categorie di farmaci biosimilari.

A maggio 2013 l'AIFA ha reso pubblico il *position paper* sui farmaci biosimilari. Il documento ribadisce che il farmaco biosimilare è simile, ma non uguale, al medicinale biologico di riferimento. Scompare infatti, rispetto al *concept*

paper, la parola 'copia'. Ancora viene sottolineato che le due categorie di farmaci sono "essenzialmente simili" e non "assolutamente simili", come riportato nella versione del *concept paper*. Sembra, dunque, che l'AIFA sottolinei il fatto che non si tratta di farmaci equivalenti, ma che esistono delle differenze, anche nel cosiddetto "esercizio di comparabilità". L'importante è che tali differenze siano considerate "accettabili, in quanto non clinicamente rilevanti".

Proprio per questo "nel caso in cui il farmaco originatore sia autorizzato in più di una indicazione, l'efficacia e la sicurezza devono essere confermate, o, se necessario, dimostrate separatamente per ogni singola indicazione".

Anche per l'uso cosiddetto 'off label', esso non si trasferisce automaticamente al farmaco biosimilare, ma a decidere, caso per caso, sarà la CTS di AIFA.

In ogni caso il *position paper*, riprendendo quanto specificato dall'EMA, indica che la decisione circa la scelta prescrittiva del medicinale specifico da impiegare, di riferimento piuttosto che il biosimilare, deve essere affidata a personale qualificato.

IL QUADRO ITALIANO

Le indicazioni dell'EMA e dell'AIFA appaiono quindi improntate alla prudenza, pur considerando i farmaci biosimilari un'opportunità per lo sviluppo di un mercato dei biologici competitivo e concorrenziale. Il quadro che si è delineato negli anni sul territorio nazionale non è così lineare, e questo ha portato, sin dal 2006 e quindi dall'immissione in commercio dei primi farmaci biosimilari, ad un ripetuto intervento dei Tribunali Amministrativi Regionali. La tendenza giurisprudenziale, pur favorendo l'apertura concorrenziale, richiama alle necessarie garanzie di continuità terapeutica e sulla necessità di supportare le decisioni di gara con solide basi scientifiche. Nonostante i numerosi richiami della magistratura amministrativa, le Regioni hanno adottato ciascuna un proprio specifico indirizzo.

Nella maggior parte di esse viene garantita la continuità terapeutica per i pazienti già in trattamento, ma in alcune di esse la domanda di

continuità deve essere espressamente richiesta dal medico prescrittore e supportata da relazione tecnica. Per i cosiddetti pazienti 'drug naive' viene invece previsto l'uso del farmaco biosimilare. L'approccio economicistico, in ogni caso, è predominante. In alcuni casi, come per il Friuli-Venezia Giulia, Trentino-Alto Adige e Veneto, vengono indicati specifici obiettivi di consumo (in Veneto si stabilisce, ad esempio, che la percentuale di confezioni di farmaci biosimilari distribuite deve essere uguale o superiore al 60%). Ancora, in Campania, l'obiettivo di utilizzare sempre nei pazienti *naive* il farmaco biosimilare, per tutte le indicazioni terapeutiche, diventa un criterio per la conferma o chiusura del centro prescrittore.

Inoltre, nella maggior parte delle gare esaminate, è stato posto in gara un solo principio attivo, senza differenziare il farmaco *originator*, il cui brevetto era scaduto, rispetto al farmaco biosimilare. Per cui è stata prevista l'aggiudicazione del lotto in favore del principio attivo biologico che presenta il prezzo più basso, con la previsione che tale farmaco andava prescritto ai pazienti *naive*.

Nella nostra indagine è emerso che ben l'86,5% delle gare si è concentrata sull'aggregazione dei farmaci e quindi solo il 14% è stato finalizzato alla centralizzazione di altri beni e servizi. Secondo i dati della Corte dei Conti sulla gestione finanziaria delle Regioni 2011, a fronte di un valore della spesa di farmaci a livello nazionale pari all'8,25% della spesa totale, si esperiscono gare per l'86%; la spesa per i consumi intermedi (beni e servizi) si attesta all'incirca al 30% di quella totale, ma vengono esperite gare per il 14%.

IL PUNTO DI VISTA DELLE SOCIETÀ SCIENTIFICHE, DELLE AZIENDE SANITARIE E DEI PROVVEDITORI

Al fine di costruire un quadro il più completo possibile sul tema farmaci biologici e biosimilari, nel presente lavoro abbiamo raccolto il punto di vista di AIOM (Associazione Italiana di Oncologia Medica), FARE (Federazione delle Associazioni Regionali degli Economisti e Provveditori della Sanità), FIASO (Federazione Italiana Aziende Sanitarie e Ospedaliere), SIFO (Società

Italiana di Farmacia Ospedaliera e dei Servizi Farmaceutici delle Aziende Sanitarie) e SIN (Società Italiana di Nefrologia).

Pur nella specificità dei singoli punti di vista, emergono alcuni tratti comuni:

- i farmaci biosimilari rappresentano un'opportunità. Vanno quindi utilizzati, in special modo nei confronti dei pazienti 'drug naive', ma con le adeguate cautele;
- la decisione della prescrizione del farmaco (originatore o biosimilare) deve essere lasciata allo specialista;
- non è accettabile la sostituibilità automatica e va garantita la continuità terapeutica;
- è fondamentale la vigilanza attiva e passiva post-marketing;
- è fondamentale la tracciabilità del farmaco;
- no all'estrapolazione automatica delle ulteriori indicazioni rispetto a quella principale;
- l'informazione su questi farmaci deve avvenire nei confronti dell'operatore sanitario e del paziente.

IL PUNTO DI VISTA DELLE ASSOCIAZIONI DI PAZIENTI

Sono, quindi, stati raccolti i punti di vista delle seguenti Associazioni di pazienti: ANMAR (Associazione Nazionale Malati Reumatici), AMICI (Associazione nazionale per le Malattie Infiammatorie Croniche dell'Intestino), BIANCO AIRONE (Associazione Bianco Airone Pazienti onlus), Forum Nazionale delle Associazioni di Nefropatici, Trapiantati d'Organo e di Volontariato, SIMBA (Associazione Italiana Sindrome e Malattia di Bechet), WALCE (Women Against Lung Cancer in Europe Onlus).



Anche per le associazioni di pazienti, pur nella specificità dei singoli punti di vista, emergono alcuni tratti comuni:

- ogni paziente ha una propria realtà clinica, che deve essere tenuta in considerazione;
- il medico prescrittore deve essere messo nella condizione di scegliere la terapia migliore;
- non deve esserci la sostituzione automatica della terapia;
- il paziente deve essere adeguatamente informato;
- il paziente *naive* è solo chi non ha mai assunto la terapia;
- gli studi per ogni nuova indicazione devono essere condotti *ex novo*;
- sono fondamentali la farmacovigilanza e gli studi post-marketing;
- direttive di carattere amministrativo non devono limitare la libertà di scelta del medico;
- deve essere garantita la sicurezza e la tracciabilità del farmaco.

CONCLUSIONI E PROPOSTE

In conclusione, l'introduzione dei farmaci biosimilari rappresenta una rivoluzione nel mercato dei farmaci biotecnologici, che comporta una maggiore concorrenzialità e competitività. Si tratta, tuttavia, di farmaci che necessitano di una particolare attenzione, per la complessità nella struttura molecolare e nel processo produttivo. In un momento di crisi, come quello che stiamo vivendo, si rischia che l'aspetto economico di controllo della spesa venga privilegiato, a discapito dell'appropriatezza clinica del trattamento e della tutela dei diritti dei pazienti. Come abbiamo visto, la diversità di orientamenti ha portato in più casi al ricorso al giudice amministrativo.

Ogni Regione, nella mancanza di una regolamentazione nazionale chiara e vincolante, ha adottato il proprio personale indirizzo.

Si sono create, in questo modo, disparità di trattamento da Regione a Regione, mettendo in discussione gli stessi LEA farmaceutici.

Ciò premesso, e considerando i punti di vista delle Società Scientifiche, delle Aziende Sanitarie, dei Proveditori e delle Associazioni di pazienti, riteniamo che vi sono alcuni principi che

andrebbero garantiti uniformemente in tutte le Regioni e che sono:

- sviluppare un mercato dei biologici e biosimilari competitivo e concorrenziale, mantenendo però ferme le garanzie di sicurezza e qualità per i pazienti;
- la scelta del trattamento deve rimanere una decisione clinica;
- è necessario evitare lo switch e quindi garantire la continuità terapeutica;
- sono fondamentali la farmacovigilanza attiva e passiva e post-marketing;
- è fondamentale la tracciabilità del farmaco;
- non si possono estendere automaticamente le ulteriori indicazioni terapeutiche del farmaco originatore al farmaco biosimilare;
- deve essere garantita un'informazione puntuale ed indipendente agli operatori sanitari;
- deve essere garantito un consenso davvero informato da parte del paziente;
- l'affidamento delle forniture deve garantire innanzitutto la qualità delle prestazioni e la strutturazione dei lotti di gara non deve basarsi sul mero dato storico, ma deve prevedere fabbisogni determinati sulla scorta delle indicazioni terapeutiche;
- la sicurezza del paziente viene prima del risparmio economico.

Alla luce di quanto detto finora, proponiamo:

- che i principi precedentemente elencati vengano garantiti uniformemente su tutto il territorio nazionale attraverso una loro codifica all'interno di un atto formale del legislatore (legge) o del Ministero della Salute di concerto con le Regioni (Intesa Stato-Regioni), già a partire dal dibattito in atto sul prossimo Patto per la Salute;
- che l'attenzione verso l'aggregazione della domanda di beni e servizi non si concentri esclusivamente, o in via prioritaria, verso i farmaci, che risultano al momento sufficientemente oggetto di centralizzazione, ma sia rivolta anche verso altri beni e servizi dove talvolta si annidano sacche di sprechi.

Tonino Aceti¹ e Maria Teresa Bressi²

¹Responsabile nazionale del Tribunale per i diritti del malato e CnAMC Cittadinanzattiva

²Coordinamento nazionale delle Associazioni dei Malati Cronici (CnAMC) Cittadinanzattiva