

## Biosimilari e sostenibilità: politiche sanitarie a confronto

Dalle sempre più complesse e sofisticate analisi farmaco-economiche di livello internazionale non passa giorno in cui non si dimostri, numeri alla mano e a parità di qualità, efficacia clinica e tollerabilità, la convenienza dei biosimilari verso i farmaci biologici originator.

Oggi più che mai, infatti, lo sviluppo e l'utilizzo di tali farmaci rappresentano un'opportunità indispensabile per il miglioramento continuo delle organizzazioni sanitarie e la razionalizzazione della spesa, ovvero uno strumento di equità mirato a garantire un diritto di accesso omogeneo e tempestivo a terapie innovative (altrimenti troppo onerose) per il trattamento di patologie croniche o potenzialmente letali come il cancro, la sclerosi multipla e l'artrite reumatoide.

Ad oggi sono stati autorizzati farmaci biosimilari da parte della European Medicines Agency (EMA) per sei principi attivi: epoetina alfa, filgrastim, somatotropina, follitropina alfa, infliximab e insulina glargina<sup>1</sup>.

A differenza dei generici, l'utilizzo dei biosimilari è tuttavia ancora in fase di crescita. Diverse sono le ragioni che stanno alla base di questo aspetto.

In primis vi è il fatto che i costi di produzione e sviluppo del farmaco biosimilare sono maggiori rispetto al generico a causa della complessità del processo produttivo e del conseguente maggior numero di studi da eseguire in seno alle diverse fasi di purificazione, produzione e convalida. Si stima che il tempo necessario a sviluppare un farmaco biosimilare sia di 7-8 anni, con un costo complessivo pari a 100-250 milioni di dollari cioè 100 volte in più rispetto all'1-4 milioni di dollari stimati per lo sviluppo di un farmaco generico<sup>2</sup>. Ciò implica che soltanto le aziende solide da un punto di vista finanziario e che hanno maturato una consolidata esperienza nella produzione di farmaci biologici tenderanno a dominare il mercato dei biosimilari.

Secondariamente i produttori di farmaci biosimilari, diversamente da quelli dei generici, devono sostenere maggiori costi per informare sia i medici prescrittori che i pazienti (il più delle volte diffidenti verso i biosimilari) circa le caratteristiche del prodotto e garantire loro una giusta collocazione sul mercato.

L'insieme di questi fattori, oltre che a sollevare tutta una serie di barriere che ostacolano e scoraggiano l'ingresso di potenziali nuovi entranti sul mercato farmaceutico, aiuta anche a spiegare perché i prezzi dei farmaci generici possono essere inferiori del 50% rispetto al *branded* (a volte arrivare anche all'80% in meno), mentre quelli dei biosimilari possono essere mediamente scontati solo del 20-30% rispetto ai loro originator.

Inoltre, a livello di *pricing*, molti Paesi hanno incentivato un maggiore utilizzo di farmaci generici mediante l'adozione di modelli di rimborsabilità (ovvero schemi di prezzi specificatamente predisposti), di cui il più diffuso in Europa è il cosiddetto schema del prezzo di riferimento (PR)<sup>3</sup>. Per ciò che riguarda i farmaci biosimilari gli schemi dei prezzi sono invece ancora piuttosto incerti ed eterogenei. Paesi come la Germania e l'Olanda hanno incluso i primi biosimilari approvati (filgrastim ed epoetina alfa) nei PR come i generici, mentre in Italia<sup>3</sup> e Spagna<sup>4,5</sup> si è soliti ricorrere a gare di acquisto ospedaliere regionali.

### Il mercato dei biosimilari in Europa

A partire dal 2006, anno di introduzione in commercio dei primi biosimilari<sup>6</sup>, le vendite di tali farmaci hanno fatto registrare un andamento piuttosto variabile nei diversi Paesi europei<sup>7</sup>.

La Germania è il Paese che ha fatto registrare un più rapido *uptake* dei biosimilari, seguito dalla Francia e dal Regno Unito. Nonostante l'iniziale resistenza culturale, recentemente anche l'Italia e la Spagna stanno aumentando l'impiego di tali farmaci<sup>7</sup>.

Se in Germania lo sviluppo e la diffusione dei farmaci biosimilari sono stati incentivati grazie alla definizione di specifici obiettivi (o quote) variabili per *land* (Stati federali) da parte delle *kankrenkassen* (fondi assicurativi tedeschi) ai medici, in materia di prescrizione e di rimborsabilità dei farmaci, in Francia la maggiore attenzione è stata dovuta principalmente all'esigenza di governare la spesa sanitaria. Inoltre, la recente riforma sanitaria francese ha consentito una limitata sostituibilità del farmaco biologico originator con il biosimilare da parte del farmacista, in presenza di tre vincoli: 1) per i nuovi pazienti (pazienti naïve), che iniziano un trattamento; 2) quando il farmaco biosimilare appartiene al medesimo "gruppo biologico" del farmaco prescritto; 3) quando nella prescrizione non è chiaramente esplicitata "la non sostituibilità"<sup>8</sup>. Nel Regno Unito l'andamento delle vendite dei farmaci biosimilari, dopo il loro lancio, è stato abbastanza lineare<sup>7</sup>. Le misure di contenimento della spesa pubblica, nonché di riorganizzazione del *National Health System* (NHS), hanno visto nell'incremento del consumo di tali farmaci uno strumento utile a raggiungere gli obiettivi prefissati. Nel caso specifico, in UK i farmaci biologici (originator o biosimilari) possono essere prescritti solo dai medici e non sono previste altresì forme di sostituibilità fra farmaco originator e biosimilare<sup>8</sup>.

In Spagna i biosimilari sono classificati come *hospital only medicine* (HOM), il che significa che vengono dispensati solo a livello ospedaliero e questo potrebbe quindi giustificare il loro basso assorbimento. Alcune criticità sono inoltre legate al fatto che i brevetti di utilizzo tendono a proteggere alcune indicazioni terapeutiche del medicinale biologico di riferimento (ciò significa che un biosimilare potrebbe non includere una o più indicazioni

terapeutiche originarie) e che la sostituibilità automatica nelle farmacie territoriali non è permessa<sup>9</sup>. In Italia, infine, si registra ancora un impiego limitato dei farmaci biosimilari. Nel corso del 2014 tuttavia sono stati registrati alcuni miglioramenti rispetto all'anno precedente; infatti è stato osservato un incremento nei consumi dei biosimilari sia dei fattori di crescita (+33,7% rispetto al 2013) che delle epoetine (+111,6% rispetto al 2013)<sup>10</sup>. Infine, dai dati stratificati per Regione nell'anno 2015 è emerso che il Trentino-Alto Adige è la Regione che ha fatto registrare la percentuale di consumo di biosimilari più alta, seguita dalla Toscana e dalla Valle d'Aosta (figura)<sup>11</sup>.

### Politiche regionali in Italia in materia di farmaci biosimilari

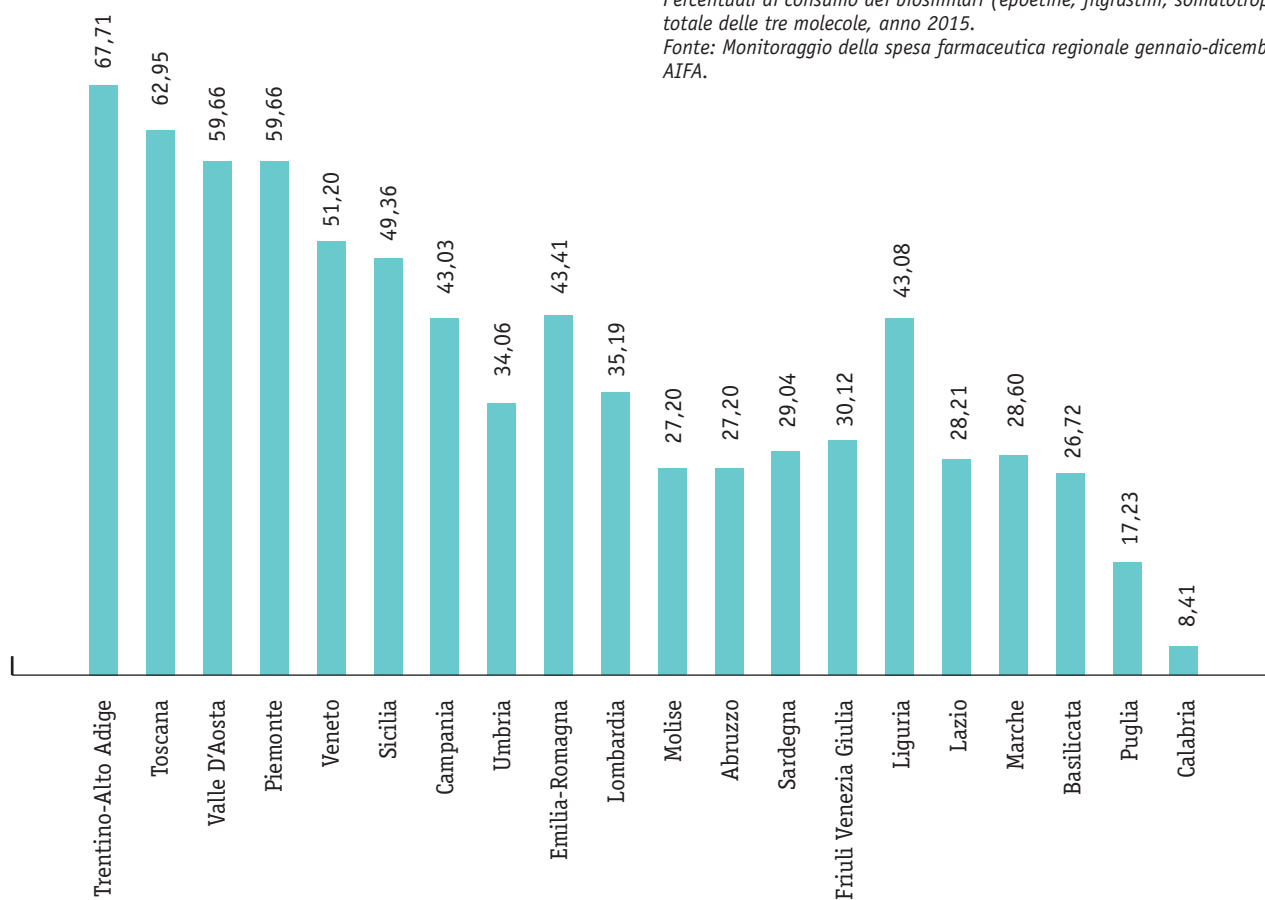
Sebbene l'AIFA con un suo Position Paper<sup>12</sup> abbia ribadito che il farmaco biosimilare è simile, ma non uguale, al farmaco biologico di riferimento e stabilito che la scelta prescrittiva del medicinale debba essere affidata al medico, al contrario un ruolo fondamentale nell'animato dibattito sull'utilizzo dei farmaci biosimilari è stato giocato dalle Regioni, che hanno interpretato ciascuna a proprio modo l'opportunità offerta dai biosimilari.

Alcune di esse hanno stilato dei veri e propri documenti di valutazione scientifica, altre invece sono state più deficitarie. Tendenzialmente gli interventi regionali emanati hanno avuto per oggetto:

- l'individuazione di specifici obiettivi di prescrizione sui biosimilari connessi a sistemi di incentivazione o sanzionatori per i direttori generali e/o i responsabili di Unità operativa complessa;
- i processi di acquisizione e l'espletamento di gare per l'approvvigionamento di tali farmaci;
- la definizione di indirizzi comportamentali di prescrizione su pazienti naïve ed inerenti lo switch di terapia;
- l'attuazione di programmi di informazione, e la definizione di modalità distributive di farmaci o programmi specifici di sorveglianza post-marketing.

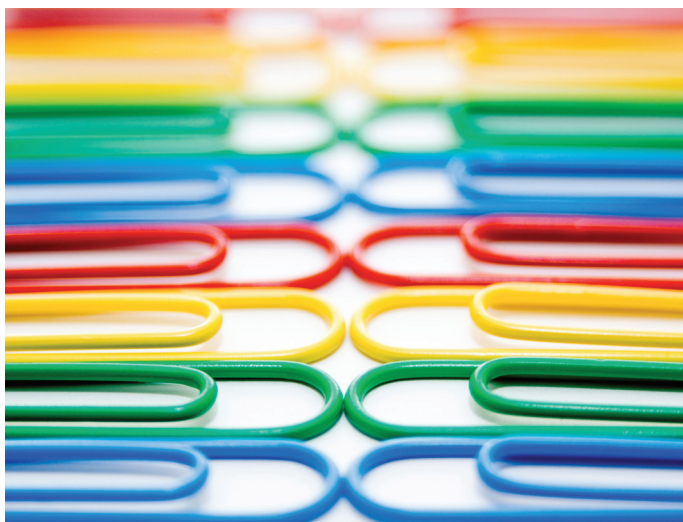
Volendo entrare nel merito delle singole esperienze regionali, un valido contributo è stato offerto dal Report di Cittadinanzattiva che, attraverso l'analisi di delibere, linee guida e prontuari regionali, ha scandagliato in profondità la mappa della variabilità regionale e proceduto all'individuazione degli orientamenti in materia<sup>13</sup>.

Un dato su cui partire e riflettere è rappresentato dall'enorme



Percentuali di consumo dei biosimilari (epoetine, filgrastim, somatotropina) sul totale delle tre molecole, anno 2015.

Fonte: Monitoraggio della spesa farmaceutica regionale gennaio-dicembre 2015, AIFA.



eterogeneità delle normative regionali emanate sia in termini di contenuti che di orizzonti temporali. A tale riguardo è emerso come la tendenza giurisprudenziale, pur favorendo l'apertura concorrenziale, richiami alle necessarie garanzie di continuità terapeutica e alla necessità di supportare le decisioni di gara con solide basi scientifiche.

L'approccio economicistico è in ogni caso predominante. In alcuni casi, come per il Friuli Venezia Giulia, Trentino-Alto Adige e Veneto, vengono indicati specifici obiettivi di consumo. Ad esempio, in Veneto si è stabilito che la percentuale di pazienti naïve trattata con un farmaco biosimilare deve essere non inferiore all'80% (Dgr n. 3140 del 14 dicembre 2010). Al contrario, in Sicilia (D.A. n. 540/14), così come in Campania, una delle prime Regioni promotrici dell'utilizzo dei farmaci biosimilari (decreti n. 15/2009 e n. 34/2012), l'obiettivo di utilizzare sempre nei pazienti naïve il farmaco biosimilare, per tutte le indicazioni terapeutiche, diventa un criterio di accreditamento per il centro prescrittore, con eventuale emissione di fattura a carico del clinico.

In questo contesto di forte variabilità interregionale, si è assistito ad un aumento della conflittualità tra terzo pagatore ed aziende, con un coinvolgimento sistematico degli organi di giustizia amministrativa (TAR e Consiglio di Stato). Le relative sentenze presentano elementi di contraddittorietà, anche se l'indirizzo generale fornito è quello di evitare ogni automatismo nella gestione delle politiche di acquisto, di porre attenzione ad un eccessivo uso di meccanismi competitivi di prezzo, partendo dal presupposto che i biosimilari non sono generici e quindi non possono essere considerati equivalenti, e di lasciare comunque alle Regioni/Aziende sanitarie la valutazione caso per caso dell'applicazione di meccanismi concorrenziali<sup>13</sup>.

## Conclusioni

I farmaci biosimilari rappresentano delle alternative terapeutiche a "costo diverso". Definire i biosimilari "molecole di serie b" che

costano poco e che non presentano gli stessi profili di efficacia e sicurezza dei farmaci originator non è soltanto falso, ma anche pericoloso per la sostenibilità del Servizio Sanitario Nazionale (SSN). Si stima che da qui al 2020 si potrebbe generare un risparmio di cassa di circa 500 milioni di euro annui e che le Aziende sanitarie risparmierebbero il 3-4% sulla spesa complessiva per i farmaci<sup>14</sup>.

Per far sì che ciò avvenga, è necessario però realizzare procedure di acquisto trasparenti e condivise tra *payer*, medici e pazienti, informare in modo imparziale tutti gli *stakeholder* che sovrintendono alla politica sanitaria, incentivare un adeguato utilizzo dei farmaci biosimilari al fine di promuovere e preservare la concorrenza di mercato farmaceutico, raccogliere e pubblicare dati clinici di *real life* per rafforzare la fiducia verso la sicurezza e l'efficacia dei farmaci biosimilari.

**Dario Formica e Ylenia Ingrassiotta**

UOSD Farmacologia Clinica

AOU Policlinico G. Martino di Messina

## BIBLIOGRAFIA

1. Curto A, van de Vooren K, Garattini L. Farmaci biosimilari e generici a confronto: il punto di vista economico. Quaderni di Farmacoconomia, 2015, n. 27, pp. 10-18.
2. Farfan-Portet M-I, Gerkens S, Lepage-Nefkens I, Vinck I, Hulstaert F. Are biosimilars the next tool to guarantee cost-containment for pharmaceutical expenditures? Eur J Health Econ 2014; 15: 223-228.
3. Curto A, van de Vooren K, Lo Muto R, Duranti S, Garattini L. Regional tenders on biosimilars in Italy, potentially competitive? GaBI J 2013; 2 (3): 123-129.
4. Sahuquillo MR. El gobierno lanza la primera compra centralizada de fármacos. El País 2011, 27 December. [http://sociedad.elpais.com/sociedad/2012/12/27/actualidad/1356641122\\_491730.html](http://sociedad.elpais.com/sociedad/2012/12/27/actualidad/1356641122_491730.html)
5. Ortega E. Medicamentos biológicos de marca y biosimilares competirán en los mismos concursos públicos. Redacción Medica 2014; 25 Nov <http://www.redaccionmedica.com/>
6. <http://www.ema.europa.eu/>
7. <http://gabi-journal.net/news/use-of-biosimilars-in-europe-differs-across-countries>. Published: 2015-04-09.
8. FederSanità Anci. Per creare cultura su un approccio corretto ai farmaci biosimilari. Position Paper Dicembre 2015. <http://www.federsanita.it/>
9. <http://gabi-journal.net/news/biosimilar-policies-in-spain>. Published: 2013-01-21.
10. Osservatorio nazionale sull'impiego dei medicinali. L'uso dei farmaci in Italia. Rapporto Nazionale 2014. Roma: Agenzia Italiana del Farmaco, 2015.
11. Italian Biosimilars Group. Biosimilari. Disponibile su: <http://www.assogenerici.org/>
12. AIFA. Concept paper: i farmaci biosimilari. Roma: Agenzia Italiana del Farmaco, 1 agosto 2012.
13. Cittadinanzattiva. Indagine civica su esperienza pazienti su uso farmaci, con focus su biologici e biosimilari, 13 novembre 2014. <http://www.cittadinanzattiva.it/>
14. Centro Studi e Ricerche sulle Biotecnologie Sanitarie e Settore Biotech. Primo rapporto di ricerca 2013: I farmaci biotecnologici e le politiche nazionali e regionali per il loro governo. <http://www.unibocconi.it/>