CARE
costi dell'assistenza e risorse economiche
regioni

FARMACI BIOSIMILARI: UN DIBATTITO IN CORSO

SUPPLEMENTO a
Care n. 6 novembre-dicembre 2014

■ **INCONTRI**

La voce del farmacologo e del clinico

Corrado Blandizzi - *Farmacologia, Università di Pisa* 2
Giovanni Lapadula - *Reumatologia, Università e AOU di Bari* 3

La voce dell'economista

Federico Spandonaro - *Università degli Studi di Roma Tor Vergata, CREA Sanità* 5

La voce dell'esperto legale

Stefano Ferracuti - *Psicologia Clinica, Sapienza Università di Roma* 6
Marta Tomasi - *Università degli Studi di Pavia e Università degli Studi di Trento* 7

■ **IL MANIFESTO DEI DIRITTI E DEI BISOGNI**

La voce dei pazienti

Antonella Celano - *APMAR, Associazione Persone con Malattie Reumatiche* 8
Stefania Canarecci - *AMICI Lazio, Associazione Malattie Infiammatorie Croniche dell'Intestino* 10

■ **DALLA LETTERATURA INTERNAZIONALE** 12

■ **INDAGINE CIVICA SULL'ESPERIENZA DEI PAZIENTI RISPETTO ALL'USO DEI FARMACI**

Maria Teresa Bressi - *Cittadinanzattiva* 15

■ **FOCUS REGIONI**

Da Nord a Sud il punto di vista di medici e pazienti

Carlo Salvarani - *Reumatologia, Azienda Ospedaliera - IRCCS di Reggio Emilia* 16
Fernando Rizzello - *Università degli Studi di Bologna* 17
Alessandro Armuzzi - *Medicina Interna e Gastroenterologia, Columbus-Università Cattolica di Roma* 19
Guido Valesini - *Reumatologia, La Sapienza/Policlinico Umberto I di Roma* 19
Ambrogio Orlando - *Medicina Interna, AO Ospedali Riuniti Villa Sofia-Cervello di Palermo* 20
Giovanni Triolo - *Reumatologia, AOUP Università degli Studi di Palermo* 21
Salvatore Leone - *AMICI, Associazione Malattie Infiammatorie Croniche dell'Intestino* 22
Renato Giannelli - *ANMAR, Associazione Nazionale Malati Reumatici* 23

Il Pensiero Scientifico Editore

www.careonline.it

Bimestrale - Poste Italiane SpA - Spedizione Abbonamento Postale - 70% - DCB Roma
In caso di mancato recapito inviare a CRP di Roma Romanina Stampe per la restituzione al mittente previo pagamento resi
ISSN 1128 5524 CORP-1139485-0000-MSD-NL-22/2016

I CONCETTI DI EQUIVALENZA FARMACEUTICA E EQUIVALENZA TERAPEUTICA

a colloquio con **Corrado Blandizzi**

Professore Ordinario di Farmacologia, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Pisa

Equivalenza farmaceutica e equivalenza terapeutica: può darcene una definizione e spiegare le differenze?

Queste definizioni si applicano ai processi nei quali si effettuano confronti tra prodotti farmaceutici diversi che contengono lo stesso principio attivo. Si parla di equivalenza farmaceutica quando due prodotti, con lo stesso tipo di formulazione, contengono lo stesso identico principio attivo, ma differiscono a livello di eccipienti secondo determinati parametri predefiniti dalle attività regolatorie.

Dall'equivalenza farmaceutica non si può passare direttamente all'equivalenza terapeutica, perché quest'ultima dipende dal tipo di farmaco sul quale intendiamo applicare questi criteri. Se si tratta dell'approvazione di un farmaco generico, l'Autorità regolatoria chiede di fare un passo ulteriore, ossia di passare dall'equivalenza farmaceutica alla bioequivalenza. Questa si ottiene con uno studio di farmacocinetica su volontari sani, che permette di dimostrare che i tempi e le concentrazioni con cui i principi attivi di entrambi i prodotti giungono prima nel sangue e poi agli organi bersaglio non differiscono in maniera significativa.

Una volta soddisfatti i criteri dell'equivalenza farmaceutica e della bioequivalenza, il farmaco generico può essere approvato senza necessità di una dimostrazione diretta di equivalenza terapeutica. L'unico modo per ottenere una dimostrazione diretta di equivalenza terapeutica è condurre studi di fase 3 di natura comparativa. Questa tappa è necessaria per i farmaci biosimilari, per i quali è previsto uno studio preliminare volto a dimostrare la loro similarità in un contesto chimico, fisico, biologico, e direi anche farmacologico, con il prodotto originale. Stabilito che questa similarità o, per meglio dire, biosimilarità sussiste, si può chiedere che venga espresso da parte dell'Autorità regolatoria un giudizio di equivalenza terapeutica non più sulla base di studi di bioequivalenza, ma sulla base di studi clinici prima di fase 1 e poi soprattutto di fase 3, che devono dimostrare la non inferiorità del prodotto biosimilare rispetto al prodotto originale sia dal punto di vista dell'efficacia terapeutica che dal punto di vista della sicurezza di impiego.

È imminente l'ingresso nel mercato di biosimilari di molecole complesse. Quali sono, a suo avviso, le condizioni che potrebbero garantire la massima tutela della salute del paziente?

Poiché l'autorizzazione centrale viene concessa non solo per le indicazioni terapeutiche per le quali c'è evidenza clinica, ma anche per quelle per le quali l'indicazione è esclusivamente estrapolata in assenza di evidenza clinica, l'accesso al mercato, e quindi alla pratica clinica, dei nuovi farmaci biosimilari di molecole complesse come gli anticorpi monoclonali può far nascere qualche preoccupazione non solo negli operatori sanitari ma anche nei pazienti.

A questo si potrebbe ovviare determinando un processo più controllato di accesso del farmaco al mercato, consentendo che venga inizialmente utilizzato solo presso Centri accreditati che dovrebbero registrarne tutti gli effetti in termini di efficacia e di sicurezza, per poi rivalutare – dopo un certo numero di anni (dai due ai cinque) – l'effettivo comportamento del farmaco in particolare rispetto alle indicazioni estrapolate, per valutare se esistono i margini per liberalizzare l'uso del nuovo farmaco biosimilare anche in un contesto in cui l'indicazione era stata concessa in maniera estrapolata. ■ *ML*

CAREregioni

CAREregioni nasce come supplemento a CARE per approfondire tematiche sanitarie a livello di singole Regioni, con l'intento di fornire a medici, amministratori e operatori sanitari un'ulteriore opportunità di riflessione su come conciliare l'esistenza di risorse limitate con l'irrinunciabile esigenza di garantire al cittadino il diritto fondamentale all'assistenza.

Supplemento a
Care n. 6 novembre-dicembre 2014

Direttore Responsabile
Giovanni Luca De Fiore

Redazione
Antonio Federici (editor in chief)
Cesare Albanese, Giancarlo Bausano, Mara Losi, Maurizio Marceca, Fabio Palazzo

Stampa
Arti Grafiche TRIS - Roma

Progetto grafico
Doppiosegno - Roma

Immagini
©2014 Thinkstockphotos.it

Disegni
Daniela Violi

Registrazione del Tribunale di Roma n. 00472/99 del 19 ottobre 1999
Periodicità bimestrale.

Finito di stampare dicembre 2014

Il Pensiero Scientifico Editore
Via San Giovanni Valdarno 8
00138 Roma

E-mail: info@careonline.it
Internet://www.careonline.it

IL RUOLO DEL MEDICO PRESCRITTORE

a colloquio con **Giovanni Lapadula**
Professore Ordinario di Reumatologia, Università di Bari e Direttore dell'Unità Operativa di Reumatologia dell'Azienda Universitaria-Ospedaliera di Bari

> **"È fondamentale che il paziente acconsenta a utilizzare un farmaco nuovo, perché più economico, nella consapevolezza che è diverso da quello che utilizzava prima"**

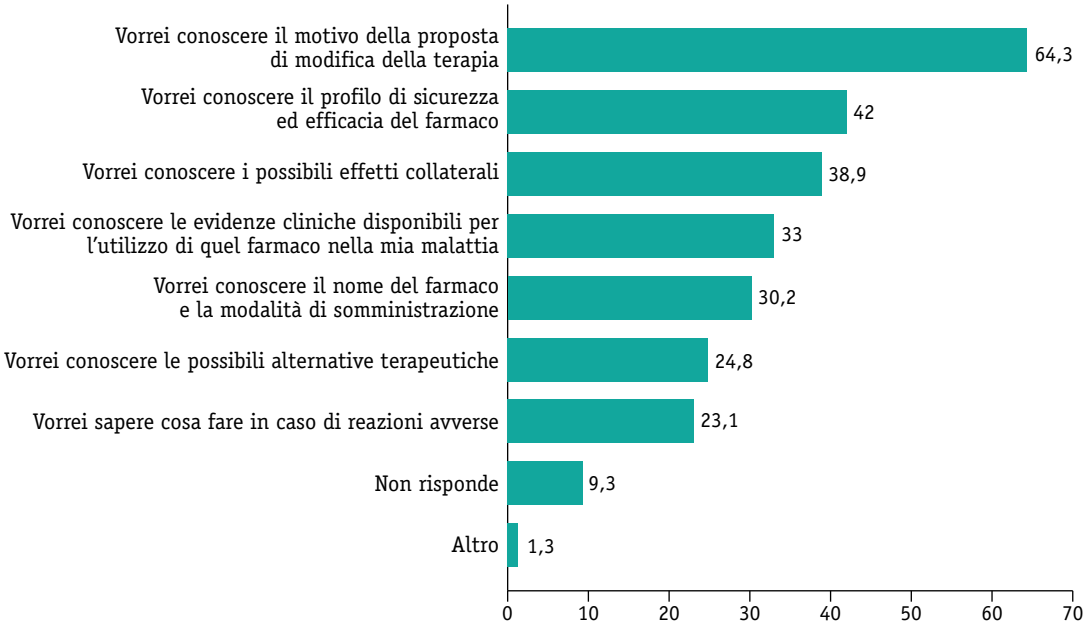
Parliamo di estrapolazione: qual è la situazione attuale dal punto di vista regolatorio e quali sono le implicazioni per il medico prescrittore?

Il concetto di estrapolazione è stato molto ben chiarito sul piano tecnico dagli enti regolatori. In base a questo concetto si afferma che lì dove si documenti un'efficacia simile di un farmaco rispetto ad alcune indicazioni, si può allargarne l'indicazione anche ad altre patologie, con la possibilità – prevista dai Position Paper degli enti regolatori come FDA, EMA e AIFA – che si faccia una valutazione indicazione per indicazione, eventualmente attivando un approfondimento delle possibilità di fare l'estrapolazione dei dati.
Questi buoni propositi degli enti regolatori (e soprattutto di EMA, che è quella che ci riguarda direttamente) sono stati puntualmente smentiti nel momento in cui è stato approvato il primo farmaco biosimilare, per il quale – senza alcuna valutazione aggiuntiva – si è fatta un'estrapolazione a tutte le indicazioni che aveva il farmaco originatore. Questo procedimento ha creato sconcerto tra i medici prescrittori, perché queste decisioni sono state prese senza consultare chi ha un'esperienza diretta della terapia sul singolo individuo. Si è così rimarcata l'evidente situazione di scollamento tra gli enti regolatori e i clinici, che si devono confrontare ogni giorno con la responsabilità penale individuale di prescrivere un farmaco in una condizione nella quale nulla è scritto in letteratura. Questo è il grosso problema, di cui non si è tenuto alcun conto, e che esprime una difficoltà nei rapporti tra le diverse anime dei professionisti che si occupano della cura e della salute dei pazienti.

Cos'è l'INN e quali le implicazioni rispetto al tema della tracciabilità?

L'INN è un numero che identifica una molecola. Ogni molecola, diversa da un'altra, ha un numero differente. A questo proposito emerge ancora una volta da parte degli enti regolatori, questa volta a livello mondiale, un segnale di scarsa considerazione delle necessità di chi opera sul territorio e deve prescrivere la terapia e sorvegliare sui suoi effetti. Gli enti regolatori hanno infatti deciso di utilizzare un unico numero identificativo sia per il farmaco biologico originatore sia per i biosimilari, i quali però – per definizione – non sono uguali ma 'biosimilari'. Hanno quindi degli elementi di diversità, anche se minimi, per i quali non sono indicabili come identici e avrebbero meritato un INN individuale. Questo non si è voluto fare, complicando moltissimo la tracciabilità dei farmaci. Nel momento in cui compare un evento avverso, il medico dovrebbe infatti essere messo in grado di individuare la molecola che lo ha determinato, per evitare di attribuire gli effetti collaterali di un farmaco ad un altro. Si è deciso invece di ricorrere nelle segnalazioni all'indicazione del nome commerciale del farmaco, determinando anche la necessità di ristrutturare i database dei registri, che in passato prevedevano l'indicazione delle molecole e non del nome commerciale.
Il problema è particolarmente complesso per la variabilità intrinseca dei farmaci biotecnologici, per i quali occorrerebbe indicare il numero di lotto di appartenenza. Su questo aspetto però non si è fatta chiarezza, perché di fatto esistono segnalazioni degli eventi avversi eseguite con il nome commerciale, ma non c'è nessuna segnalazione del numero di lotti coinvolti, perché i clinici non sono stati avvertiti che questo è un elemento importante dal quale dipende la salute dei nostri pazienti. Bisogna infatti considerare che il momento registrativo dei farmaci biosimilari si è limitato a sperimentazioni di sei mesi su numeri di pazienti fra le 10 e le 50 volte più bassi rispetto alle sperimentazioni sui farmaci originatori, in maniera assolutamente legale, ma che comunque non ha convinto del tutto chi poi deve prescrivere il farmaco e vorrebbe poterlo fare in piena sicurezza per il paziente.

Le informazioni che i pazienti vorrebbero ricevere dal medico se venisse loro proposto di modificare la terapia da farmaco biologico a farmaco biosimilare e viceversa in base all'Indagine civica sull'esperienza dei pazienti rispetto all'uso dei farmaci con focus su farmaci biologici e biosimilari condotta da Cittadinanzattiva



Qual è il suo punto di vista, come medico prescrittore, rispetto all'opportunità che il paziente sia informato di eventuali cambiamenti nella prescrizione?

I clinici in genere sono convinti che se c'è un cambiamento, non semplicemente di una confezione, ma di una parte seppur minima della molecola (sia essa pure la quantità di zuccheri contenuti nella molecola), il paziente debba essere avvertito e il suo consenso debba essere registrato. Di fronte alla mancanza di dati sui possibili eventi avversi a lungo termine, non ci si può fidare solo dei pochi dati prodotti fin'ora. È fondamentale che il paziente acconsenta a utilizzare un farmaco nuovo, perché è più economico, nella consapevolezza che è diverso da quello che utilizzava prima.

In quale modo, secondo lei, andrebbe somministrato il consenso informato al paziente?

Ogni paziente è in grado di comprendere il consenso informato, se glielo si spiega. Se invece il modulo di consenso informato viene considerato come un obbligo di natura burocratica, non serve. Al paziente devono essere effettivamente spiegati i possibili rischi e i possibili vantaggi di usare un farmaco piuttosto che un altro. Solo così il paziente è informato. Nello svolgimento della mia attività sono molto attento a fare in modo che il consenso informato non sia solo un foglio firmato, ma che sia spiegato dal medico che sottopone il progetto terapeutico al paziente. Su questo si basa il patto terapeutico con i pazienti. C'è un altro aspetto che va considerato: non basta prescrivere un farmaco, bisogna che il paziente lo assuma. Nell'ambito dei farmaci biotecnologici, e in genere nelle terapie del paziente cronico, esiste una percentuale di non aderenza alla terapia che supera il 40% e che nelle artriti addirittura va dal 50% al 70%. Questo significa che dal 50% al 70% dei nostri pazienti non fa quello che gli si dice di fare. I pochi dati presenti in letteratura dimostrano che l'aderenza al trattamento dipende dalla valutazione di costi benefici che il paziente si riserva di fare, aiutandosi con internet o con il passaparola tra conoscenti. Se il paziente otterrà dati a vantaggio dell'assunzione della terapia, la assumerà; se si lascerà invece intimorire dagli eventi avversi, la interromperà senza magari nemmeno comunicarlo al suo medico per timore di un rimprovero. In questo modo il rischio è che il medico non riesca a capire perché alcuni pazienti non rispondono alla terapia. Penserà a resistenze biologiche, che in realtà sono resistenze psicologiche del paziente, legate a timori sugli effetti avversi del farmaco. Il paziente va motivato. ■ *ML*

BIOSIMILARI: VANTAGGI ECONOMICI SOVRASTIMATI PER IL SERVIZIO SANITARIO NAZIONALE

a colloquio con **Federico Spandonaro**

Università degli Studi di Roma Tor Vergata, CREA Sanità

> “Le risorse economiche che si liberano con l’introduzione di farmaci *non-patented* dovrebbero essere un’opportunità per sostenere l’accesso al mercato delle innovazioni”

Si coltivano grandi aspettative relativamente all’opportunità di risparmio e razionalizzazione dei costi per il Servizio Sanitario Nazionale che potrebbe derivare da un diffuso utilizzo dei farmaci biosimilari: quali sono i vantaggi economici dell’alternativa biosimilare?

I vantaggi dell’alternativa biosimilare sono quelli di creare condizioni di competizione economica. Quest’ultima notoriamente implica la riduzione dei prezzi, e quindi risparmi finanziari, oppure l’incremento delle persone in terapia.
La dimensione dei risparmi finanziari dipende da molti fattori: in particolare dalle dimensioni del mercato dei farmaci biologici, quindi dalla riduzione di prezzo che si realizzerà.
Entrambi i fattori sono di difficile stima: a breve il mercato non è particolarmente ampio; nel medio termine Assogenerici stima arriverà a 1,5 miliardi di euro.
Questo dato risulterà probabilmente sovrastimato, in quanto i pazienti nel frattempo si sposteranno verso nuovi farmaci innovativi in arrivo sul mercato, una parte del risparmio si tramuterà in maggiore utilizzo e, infine, non necessariamente per tutti i biologici sarà sviluppato un biosimilare.
Anche sul versante dei prezzi è impossibile fare già oggi previsioni, ma certamente la complessità produttiva dei biosimilari, e i requisiti (studi clinici, etc) loro richiesti per accedere al mercato, fanno pensare che non si potrà avere una riduzione comparabile a quella dei farmaci equivalenti.

Quali sono i meccanismi e gli interventi che potrebbero garantire la disponibilità di entrambe le opzioni terapeutiche, farmaco biologico e farmaco biosimilare, in relazione alla tipologia di pazienti da trattare e alle risorse finanziarie disponibili?

Credo che la questione vada ribaltata. Condizione di competizione economica vuol dire che, alla fine del periodo di monopolio garantito dal brevetto (ricordiamolo: necessario per permettere alle aziende di rientrare degli investimenti fatti), ci siano più prodotti considerabili potenziali sostituti in concorrenza fra loro, non che si crei un nuovo monopolio ‘al contrario’. Dal punto di vista della società è fondamentale che si mantengano condizioni di competizione, e quindi la ‘norma’ è la coesistenza delle opzioni, non viceversa: se dovesse avvenire, questo sancirebbe un fallimento del mercato, non un vantaggio per la società.

L’ingresso dei biosimilari può generare consistenti risparmi nell’immediato in R&S, per l’evidente contrazione del ritorno sull’investimento effettuato per le aziende produttrici di farmaci originatori?

Non credo che questo possa verificarsi. Ciò che è importante è il rispetto del ciclo naturale del prodotto; il farmaco nasce come innovazione e come tale va protetto e pagato in base al valore generato; alla fine del periodo di protezione, quando i prodotti sono ormai ‘maturi’, è invece efficiente che scatti la competizione e quindi la riduzione di prezzo.
Le risorse che eventualmente si liberano dovrebbero, però, diventare un’opportunità per sostenere l’accesso al mercato delle innovazioni: in altri termini, il rapporto fra farmaco *patented* (brevettato) e *non-patented* (preferisco questa dizione a originatore vs biosimilare) in un contesto ‘normale’ dovrebbe essere assolutamente simbiotico. ■ *ML*

BIOSIMILIARI: GLI ASPETTI LEGALI DELLA PRESCRIZIONE

a colloquio con **Stefano Ferracuti**

Professore di Psicologia Clinica, Dipartimento di Scienze Psichiatriche e Medicina Psicologica, Sapienza Università di Roma e Psicologo Forense

> **"Il consenso informato è un prerequisto del rapporto medico-paziente"**

Biosimilari: quali sono le principali problematiche nella sua prospettiva di psichiatra forense?

In questo discorso si intrecciano, secondo me, diversi aspetti con problematiche etiche differenti. Da un lato c'è un discorso complessivo di farmacoeconomia e di sostenibilità, dall'altro ci sono gli interessi dei pazienti, che non sempre coincidono con il discorso generale sulla sostenibilità. Vi è anche il problema di come articolare il rapporto medico-paziente in una condizione come questa.

Che ruolo ha il consenso informato nel rapporto medico-paziente?

Il consenso informato è centrale e è un prerequisito del rapporto medico-paziente. Nel caso specifico, dal momento che sulla sicurezza dei biosimilari non vi sono dati statistici certi, il problema diventa particolarmente delicato. Il medico prescrittore deve condividere con il paziente la mancanza di informazioni su questo aspetto, il che pone il paziente nella possibilità di rifiutare la proposta del biosimilare. Questa situazione può creare una condizione di completa paralisi rispetto all'introduzione nel mercato del biosimilare, perché – mancando dati certi sulla sicurezza di questi farmaci – si hanno delle limitazioni rispetto alla possibilità di esprimere un consenso pienamente informato.

All'interno della logica della cultura del consenso informato, il medico deve condividere con il paziente tutti gli elementi rilevanti a sua conoscenza; se il medico 'non sa', può soltanto condividere il suo 'non sapere' con il paziente. Il paziente a quel punto è libero di scegliere se accettare o meno.

Un medico è tutelato da un punto di vista legale dal fatto che gli viene richiesto di prescrivere un farmaco?

Il medico può dire questo al paziente: "A me l'azienda passa il farmaco x, sul quale io non ho tutta l'informazione. Lei è d'accordo nell'assumere questa sostanza?" Se il paziente si rifiuta, il medico è legittimato a fare una relazione per chiedere la possibilità di prescrivere il farmaco originatore. È questo il punto. ■ *ML*

Consenso informato: un approfondimento

A colloquio con Marta Tomasi
European Centre for Law, Science and New Technologies, Università degli Studi di Pavia e collaboratrice gruppo BioDiritto, Università degli Studi di Trento

Cosa si intende per consenso informato e qual è la forma contrattuale in cui questo si concretizza?

Il consenso rappresenta oggi la condizione di legittimità di ogni intervento di carattere medicosanitario; tale presupposto di liceità è espressione dell'avvenuta trasformazione del rapporto medico-paziente che, abbandonato il tradizionale approccio paternalistico, si fonda oggi sul concetto di alleanza terapeutica e sulla centralità della figura del paziente e della sua autodeterminazione.
Dal punto di vista giuridico, il principio del consenso trova il proprio fondamento in diverse fonti nazionali: è stata la Corte costituzionale con sentenza 438 del 2008 ad affermare che «il consenso informato si configura quale vero e proprio diritto della persona» e che esso trova fondamento non solo nell'art. 32 (diritto alla salute), così come nei principi espressi nell'art. 2 (diritti inviolabili dell'uomo) e nell'art. 13 (libertà personale) della Costituzione italiana, ma anche nella Carta dei Diritti Fondamentali dell'Unione Europea e nella Convenzione sui Diritti dell'Uomo e la Biomedicina, Oviedo, 1997.
Non esiste, per la prestazione del consenso, una forma obbligatoria, anche perché molto dipende dalla tipologia di intervento considerata. Ovviamente, per poter dare prova dell'avvenuta acquisizione del consenso, soprattutto per gli interventi dotati di un certo grado di invasività, è opportuno che il consenso sia ottenuto in forma scritta (forma che solo in alcuni casi è imposta dalla legge).

Qual è la figura professionale incaricata di acquisire il consenso informato?

Il consenso informato che, come anticipato, costituisce lo strumento principale per realizzare il fondamentale diritto all'autodeterminazione del paziente, rappresenta per il medico un vero e proprio dovere. Nello specifico, tale dovere – insieme al connesso fondamentale compito di informare il paziente sull'intervento che ci si appresta a compiere – grava direttamente sul medico che eseguirà la prestazione, senza possibilità di delega. Nel caso in cui il soggetto che ha fornito l'informazione e raccolto il consenso sia persona diversa dall'esecutore della prestazione, è necessario che quest'ultimo accerti la corrispondenza fra oggetto del consenso e atto da realizzare e si assicuri del corretto processo informativo che ha coinvolto il paziente. Graverà inoltre sul medico l'onere di provare di aver assolto al proprio ruolo, fornendo informazioni dettagliate e comprensibili. Poiché il consenso copre non solo gli atti strettamente medici, è importante evidenziare come ogni professionista sanitario sia tenuto a partecipare, in relazione ai propri compiti, al processo informativo.

Quali sono i presupposti per una corretta acquisizione del consenso e quali le conseguenze di una mancata o non corretta acquisizione dello stesso?

Al di là del principio di libertà della forma del consenso cui si è fatto riferimento (richiesto dalla legge solo in specifici casi), è evidente che presupposto indispensabile per l'acquisizione di un consenso che possa dirsi pieno ed effettivo è lo sviluppo di un adeguato processo informativo. In questo senso la Corte di Cassazione ha chiarito che, in quanto mezzo di realizzazione del principio di autodeterminazione terapeutica, la firma che il paziente mette su un foglio prestampato contenente notizie sul tipo di intervento o di terapia che deve affrontare non è sufficiente ad ottemperare all'obbligo di ottenere il consenso informato del paziente.
Secondo le indicazioni fornite da una giurisprudenza ormai ampia e consolidata, il consenso deve essere personale (e quindi prestato dal paziente, salvo i casi di incapacità), esplicito, specifico e attuale. Parte integrante dell'acquisizione del consenso è il processo informativo che deve essere commisurato tanto allo stato delle conoscenze scientifiche e alla concreta prassi medica in casi simili, quanto al bisogno di conoscenza del singolo paziente, al suo livello culturale e alle sue capacità di comprensione.
Secondo alcuni giudici, l'assenza o invalidità del consenso può essere ritenuta titolo autonomo di responsabilità del professionista a prescindere sia dall'esito dell'atto medico sia dal rispetto delle *leges artis*.

IL MANIFESTO DEI DIRITTI E DEI BISOGNI LA VOCE DEI PAZIENTI

IL MANIFESTO SUI FARMACI BIOSIMILARI: UN PUNTO DI RIFERIMENTO PER I PAZIENTI E I MEDICI

a colloquio con **Antonella Celano**
Presidente APMAR, Associazione Persone con Malattie Reumatiche Onlus

APMAR Onlus, insieme ad altre Associazioni di pazienti, ha redatto e promuove il Manifesto dei diritti e dei bisogni dei pazienti sui farmaci biosimilari, che ha come punti chiave sicurezza, efficacia, omogeneità di trattamento e corretta informazione. Perché le Associazioni di pazienti hanno ritenuto opportuno promuovere una simile iniziativa?

La principale missione delle Associazioni dei pazienti è essere al servizio dei cittadini-pazienti-utenti. Oggi tra i pazienti c'è molta preoccupazione per il prossimo arrivo dei biosimilari sul mercato: per questo un gruppo di Associazioni ha deciso di confrontarsi con gli specialisti e di impegnarsi per assicurare il diritto dei pazienti ad avere i migliori trattamenti disponibili con la garanzia dell'efficacia, della sicurezza e dell'equità

> **Il Manifesto ha l'obiettivo di sostenere il paziente perché riceva le giuste informazioni e il medico perché si senta supportato a prescrivere il farmaco più appropriato secondo scienza e coscienza**

di accesso. L'arrivo sul mercato dei biosimilari, che hanno un costo inferiore ai biologici, ci impone di capire le problematiche che questi farmaci potrebbero comportare, come ad esempio l'estrapolazione delle indicazioni o la sostituibilità automatica.
Per le Associazioni dei pazienti è doveroso ottenere le rassicurazioni necessarie sugli effetti di questi farmaci, che devono rispondere ai requisiti e ai criteri di benessere e di salute dei pazienti. Lo scopo del Manifesto è quindi duplice: da un lato, far presente il problema a livello istituzionale e tenere alta l'attenzione affinché il paziente riceva le giuste informazioni; dall'altro lato sostenere il medico prescrittore affinché si senta supportato a prescrivere il farmaco più appropriato secondo scienza e coscienza.

L'utilizzo dei farmaci biosimilari, pur essendo considerato un fattore di equità perché riduce i costi della spesa sanitaria e libera risorse, solleva però alcune perplessità tra i pazienti rispetto alle garanzie di efficacia e sicurezza: i pazienti percepiscono oggi il rischio che valutazioni di carattere economico possano essere messe davanti al diritto ad accedere al miglior trattamento disponibile?

In passato il Servizio Sanitario Nazionale, fondato sull'universalismo, poteva offrire tutto a tutti; da alcuni anni tuttavia l'esiguità delle risorse costringe il sistema a gestire al meglio quello che c'è. Ci auguriamo che la maggior parte dei pazienti utilizzatori di biologici sia ben aggiornata e che non prevalgano considerazioni di tipo economico. Ma non tutti i pazienti hanno gli strumenti adeguati per capire certi meccanismi, non tutti sono informati e preparati, esistono diverse tipologie di pazienti: c'è quello più istruito, capace di fare le domande giuste al medico curante, e c'è il paziente che non si informa o che è timido e non chiede niente durante l'incontro con il clinico, salvo poi chiamare l'Associazione per avere chiarimenti. Dovere e compito delle Associazioni dei pazienti è vigilare, soprattutto a vantaggio dei pazienti che non hanno ricevuto adeguate informazioni e quindi non possono essere a conoscenza delle varie problematiche legate ai biosimilari. Ricordiamo che ancora oggi, sebbene sia molto cambiato, il rapporto medico-paziente non è un rapporto alla pari. La consapevolezza dei pazienti sull'alternativa tra farmaco biologico o biosimilare dipenderà molto da quanto gli stessi medici si spenderanno per informare il paziente su tutte le implicazioni di questa scelta.

Nella discussione intorno ai farmaci biologici e biosimilari uno dei temi più sensibili è quello della continuità terapeutica, che potrebbe essere pregiudicata nello switch da originatore a biosimilare: quali sono le preoccupazioni dal punto di vista dei pazienti?

La nostra maggiore preoccupazione è che il medico nello switch, invece che da biologico a biologico, passi da biologico a biosimilare. Come Associazioni vogliamo e chiediamo che AIFA mantenga fede a quanto ha scritto nel Position Paper, ossia che deve essere sempre garantito e mantenuto il principio della continuità terapeutica. Solo nei pazienti naïve, che non hanno ricevuto un trattamento con il biologico, il medico può prescrivere il biosimilare, fermo restando che lo stesso medico deve avere la libertà di scegliere anche in questi casi, e che dovrebbe prescrivere il biosimilare solo in presenza di evidenze su efficacia e sicurezza del farmaco. ■ *ML*

IL MANIFESTO SUI BIOSIMILARI: UNO STRUMENTO PER PROMUOVERE UN CONFRONTO COSTRUTTIVO CON LE ISTITUZIONI

a colloquio con **Stefania Canarecci**
Presidente AMICI Lazio, Associazione Malattie Infiammatorie Croniche dell'Intestino

AMICI Lazio Onlus, insieme ad altre Associazioni di pazienti, ha redatto e promuove il Manifesto dei diritti e dei bisogni dei pazienti sulla questione dei farmaci biosimilari. Il primo passo per un'azione più strutturata di dialogo e confronto anche a livello istituzionale su questo tema?

"Gli aspetti sui quali le Associazioni dei pazienti chiedono chiarezza sono: efficacia e sicurezza del biosimilare, accesso omogeneo al trattamento e corretta informazione"

Sicuramente. Il nostro intento non è quello di sostituirci alle Istituzioni, quanto aprire con esse un dialogo paritario. Le Associazioni dei pazienti chiedono di poter avere un ruolo 'attivo' nella scelta delle politiche sanitarie e di diventare parte integrante di questo percorso, dal momento che le decisioni che vengono prese riguardano la salute dei malati. Insomma, vogliamo che anche la nostra voce venga ascoltata, mentre le scelte attuali sembrano orientate a privilegiare l'aspetto economico piuttosto che quello della salvaguardia della salute del cittadino-paziente. Il Manifesto, nato dalla collaborazione di diverse Associazioni, tocca i punti salienti e più 'caldi' della questione dei biosimilari. Gli aspetti sui quali chiediamo venga fatta chiarezza sono molto semplici, non astratti: efficacia e sicurezza del biosimilare, accesso omogeneo al trattamento e corretta informazione. Quest'ultimo punto è importantissimo, non solo perché il paziente ha il diritto di essere adeguatamente informato sul possibile trattamento con un biosimilare, ma anche perché l'informazione contribuisce a rafforzare il legame medico-paziente e a scegliere il farmaco migliore per la sua salute in un'ottica di condivisione. Auspichiamo che le Istituzioni comprendano il nostro messaggio e ci aiutino a fare chiarezza.

Con riferimento specifico al tema dell'estrapolazione delle indicazioni terapeutiche da farmaco originatore a farmaco biosimilare, cosa ne pensano i pazienti?

Il problema dell'estrapolazione è un punto cruciale del discorso biosimilari. Per i pazienti naïve mai trattati in precedenza non si pone alcuna questione, il paziente può iniziare un trattamento con il biologico o con il suo biosimilare indifferentemente in base alla decisione del medico prescrittore cui spetta la scelta. Diversa e ben più complessa la situazione con i pazienti già in trattamento con un biologico che ha una precisa indicazione per la loro malattia. Si sa, infatti,

molto circa l'efficacia e il profilo di tollerabilità del biologico, usato nella pratica clinica ormai da quasi quindici anni; lo stesso non può dirsi per il biosimilare. Lo switch potrebbe presentare rischi dal momento che il farmaco biologico e il suo biosimilare non sono identici; il biosimilare potrebbe non avere gli stessi effetti dell'originatore, per esempio, con la conseguenza di riesacerbare la malattia ed esporre il paziente al rischio di un peggioramento; si potrebbe sviluppare una immunogenicità importante nei confronti del biologico che non potrebbe essere riutilizzato. In questi casi non si tratterebbe più di un risparmio per le Aziende sanitarie. La continuità terapeutica è elemento irrinunciabile e nel Manifesto chiediamo che venga salvaguardata. In mancanza di studi rigorosi, non si dovrebbe prescrivere il biosimilare ai pazienti già in trattamento con il biologico. Mentre per pazienti naïve la scelta spetta al medico prescrittore.

Il paziente deve essere sempre informato sulla terapia che gli viene somministrata. Quali sono gli strumenti che ritiene essenziali per il suo coinvolgimento nel percorso di cura?

Il paziente deve essere sempre accuratamente informato sulla malattia, sulle terapie disponibili, sui loro effetti e rischi e sulle evidenze dei trial clinici. Un'informazione chiara, puntuale e scrupolosa è utile anche per migliorare l'aderenza al trattamento stesso, in quanto spinge il paziente ad essere consapevole che il farmaco che prende è il più adatto per lui. Il consenso informato, a nostro avviso, è lo strumento migliore per attivare questa informazione ed è la migliore garanzia sia per il paziente, che diventa primo attore nel percorso decisionale del trattamento che deve iniziare, sia per la tranquillità e il senso etico-morale del medico, che in questo modo è più tutelato nei confronti dell'Azienda ospedaliera. Naturalmente non basta dire che il biosimilare costa meno del suo biologico originatore: il medico prescrittore deve parlarne con il paziente, spendere del tempo e entrare nel dettaglio. Solo così il paziente potrà essere correttamente informato, condividere le informazioni con il suo medico e, infine, prendere insieme la decisione. ■ *ML*

Anche le parole curano

IPPOCRATES è un progetto di ricerca innovativo, dedicato al potenziamento delle abilità relazionali dei medici.
Il progetto pilota, primo in Italia e all'estero sul tema, si è svolto presso l'Istituto Nazionale dei Tumori di Milano. Un percorso durato oltre due anni, che si è concluso con risultati significativi.
Il progetto si proponeva di verificare i miglioramenti della relazione tra medico e paziente agendo su due aspetti innovativi: sui comportamenti relazionali positivi dei medici, vissuti con soddisfazione dai pazienti, e sul rispetto dei tempi operativi dei medici.
L'intervento ha considerato solo le modalità di relazione positive, ha escluso ciò che provoca disagio e malessere emotivo, e non ha svolto attività formative d'aula. Ha superato la prova, avviando il meccanismo di amplificazione delle manifestazioni rivolte a soddisfare i bisogni relazionali dei pazienti.
Questo testo vuole raccontare il percorso dell'iniziativa e come i medici, ricevendo e offrendo soddisfazione, hanno arricchito la qualità del rapporto di cura.

Per ricevere l'ebook gratuito: www.fondazionegiancarloquarta.it

Il ruolo dei biosimilari nelle malattie immuno-infiammatorie

L'opinione del Gruppo Italiano per lo Studio delle Malattie Infiammatorie Intestinali

Annese V. Vecchi M on behalf of the Italian Group for the Study of IBD (IG-IBD)

Use of biosimilars in inflammatory bowel disease: statements of the Italian Group for Inflammatory bowel disease

Dig Liv Dis 2014, Aug 16. pii: S1590-8658(14)00446-0

Il farmaco biosimilare, secondo la definizione corrente dell'European Medicine Agency (EMA), è "un medicinale simile ad un farmaco biologico già regolarmente autorizzato, il cui principio attivo è analogo a quello del medicinale biologico di riferimento il cui brevetto è scaduto o in scadenza". L'immissione in commercio della prima insulina ricombinante negli anni '80 ha fatto da battistrada ad una lunga serie di farmaci biotecnologici (oltre 250!) che trovano oggi indicazione in svariate patologie croniche di grande impatto socioeconomico fra cui il cancro, la sclerosi multipla, il diabete e l'artrite.

L'interesse di questi farmaci deriva principalmente dall'opportunità di disporre di farmaci a costi sensibilmente minori per la cura di malattie che richiedono per lo più una terapia di lunga durata. Tutto ciò si traduce in un potenziale e sensibile risparmio per la spesa sanitaria (secondo varie stime non inferiore al 20%), con la possibilità fra l'altro di liberare nuove risorse da destinare all'innovazione e, soprattutto, all'accesso alle terapie di un maggior numero di pazienti.

Resta tuttavia aperto il dibattito sulle ricadute nella pratica clinica che la prescrizione di un farmaco biosimilare può comportare, anche perché le norme emanate a livello europeo ed italiano, e contenute nei documenti elaborati da EMA e AIFA, ribadiscono che un medicinale biosimilare è "essenzialmente simile ma non identico al medicinale biologico di riferimento". Ne deriva pertanto che non sempre e non necessariamente il biosimilare ha la stessa efficacia e sicurezza del farmaco di riferimento e che i medici hanno assoluto bisogno di dati clinici approfonditi e informazioni esaustive sui diversi farmaci prima di prescrivere un trattamento e raccogliere il necessario consenso informato del paziente.

La comunità scientifica, attraverso le Società che rappresentano le diverse categorie di specialisti coinvolti, sta quindi prendendo gradualmente posizione sull'argomento per fornire indicazioni precise sulle principali questioni che sono sul tappeto.

Molto attivo in questo senso il Gruppo Italiano per lo Studio delle Malattie Infiammatorie Croniche Intestinali (MICI), che è intervenuto autorevolmente sull'argomento dando seguito peraltro ad un Position Paper pubblicato nel 2013 dalla European Crohn's Colitis Organisation (ECCO).

Tali prese di posizione discendono dal fatto che l'avvento dei farmaci biologici nel campo delle malattie infiammatorie gastrointestinali (in particolare, l'impiego degli anti-TNF-alfa) ha modificato notevolmente gli algoritmi terapeutici e ha permesso di ottenere importanti miglioramenti dell'outcome, specie nei casi refrattari al trattamento convenzionale. D'altra parte è accaduto che il brevetto dell'infliximab, capostipite di questa categoria, è recentemente scaduto dando il via alle procedure di immissione in commercio di due biosimilari approvati dall'EMA per il trattamento di pazienti adulti e pediatrici affetti da colite ulcerosa e morbo di Crohn.

Gli statement formulati dal Gruppo coordinato dal dottor Vito Annese (Dipartimento di Medicina, Chirurgia e Gastroenterologia, Ospedale Careggi, Firenze) e dal professor Maurizio Vecchi (Dipartimento di Scienze Biomediche-IRCCS Policlinico San Donato, Milano) vanno intesi non come linee guida quanto piuttosto come l'opinione di un gruppo di esperti rivolta alla comunità medica (ma anche alle agenzie regolatorie) senza essere accompagnata da livelli di evidenza o gradi di raccomandazione.

I 9 statement partono dunque dal presupposto essenziale, più volte ribadito dall'EMA, che: "sulla base delle evidenze disponibili, due farmaci biosimilari che hanno come target la stessa molecola possono essere considerati equivalenti, in termini di sicurezza ed efficacia, solo se questa equivalenza è stata dimostrata in trial clinici e preclinici".

I biosimilari infatti non possono essere considerati identici al progenitore in quanto le loro caratteristiche dipendono da molteplici fattori, tra cui il tipo di cellule in cui sono stati prodotti, il processo di produzione e purificazione e il metodo utilizzato per trasformarli in farmaci. Tutto ciò si traduce in differenze nella farmacocinetica, nell'efficacia del trattamento e nella tollerabilità. Per di più, nel caso dei due biosimilari approvati, tale decisione è stata basata in gran parte sull'efficacia e sulla sicurezza dimostrata in studi su pazienti affetti da altre patologie, nella fattispecie spondilite anchilosante ed artrite reumatoide, sollevando negli specialisti in gastroenterologia una serie di legittime perplessità sulla presunta interscambiabilità fra biologici e biosimilari.

Se i primi statement affermano la necessità di studi che dimostrino l'equivalenza di un biosimilare al suo progenitore, anche in una fase post-marketing, i successivi ribadiscono il concetto per

cui non si può dare per scontato che, se un farmaco è efficace per una patologia, lo sia necessariamente anche in un'altra. Gli autori sottolineano anche che le evidenze di efficacia e sicurezza vanno raccolte prima del marketing e che il paziente non deve passare ad un altro biosimilare senza l'approvazione da parte dello specialista (che richiede anche la firma del consenso informato da parte del paziente).

In ultima analisi, il gruppo Italiano per lo Studio delle MICI, pur dichiarandosi a favore dell'uso degli agenti biosimilari per il trattamento di queste malattie, ritiene indispensabile un ulteriore sforzo di ricerca e approfondimento attraverso lo svolgimento di studi focalizzati a verificare la loro efficacia e sicurezza. Considerati inoltre gli alti costi delle terapie e l'aumento dei pazienti in trattamento, una riduzione del 25% dell'attuale prezzo di mercato potrebbe rappresentare una buona opportunità per allargare l'accesso alle cure, ma, avvertono gli autori, nell'interesse dei pazienti e delle stesse compagnie farmaceutiche, è necessario che gli standard per valutare la sicurezza e l'efficacia di queste molecole si mantengano elevati e che la libertà prescrittiva del medico venga sempre salvaguardata a garanzia dell'appropriatezza della cura. ■ *GB*

Il ruolo dei biosimilari nelle malattie immuno-infiammatorie

Prendono posizione anche la Società Italiana di Reumatologia e la Società Italiana di Dermatologia

Fiorino G, Girolomoni G, Lapadula G et al on behalf of SIR, SIDeMaST, and IG-IBD

The use of biosimilars in immune-mediated disease: a joint Italian Society of Rheumatology (SIR), Italian Society of Dermatology (SIDeMaST), and Italian Group of Inflammatory Bowel Disease (IgIBD) position paper

Autoimmunity Reviews 2014; 3: 751-755

Da tempo, ormai, gli agenti biologici sono entrati nell'uso di routine per la terapia di svariate malattie infiammatorie di origine immunitaria. Infliximab, etanercept, adalimumab, certolizumab e golimumab sono altrettanti agenti anti-TNF alfa, il cui impiego

#EQUIVALENZA
#EFFICACIA / #SICUREZZA
#ESTRAPOLAZIONE
#INTERCAMBIABILITÀ
#MONITORAGGIO
#SOSTENIBILITÀ
#SCELTA
#INFORMAZIONE
#PAZIENTI
#APPROFONDIMENTI

Biosimilari un dibattito aperto è una risorsa online liberamente accessibile a chiunque voglia approfondire tutti gli aspetti della complessa questione dei biosimilari attraverso alcune parole chiave appositamente selezionate e identificate da un hashtag.

Per saperne di più http://bio-similari.it/

rappresenta oggi una valida opzione terapeutica in malattie quali artrite reumatoide, spondilite anchilosante, artrite psoriasica, specialmente laddove i pazienti si mostrano refrattari ai trattamenti immunosoppressori tradizionali o sono costretti a ricorrere in modo frequente e prolungato ai corticosteroidi. Inoltre, una terapia di mantenimento con anti-TNF opportunamente prolungata nel tempo è in grado di evitare complicanze severe e migliorare drasticamente la qualità di vita.

Va da sé che uno dei limiti principali di queste terapie è rappresentato dai costi ingenti per cui, anche in questo caso come per le malattie infiammatorie intestinali, l'avvento dei nuovi farmaci biosimilari genera importanti sfide perché impone di considerare le esigenze di risparmio del Servizio Sanitario, cui guardano con la massima attenzione i decisori pubblici e gli amministratori regionali impegnati a far quadrare i conti della sanità senza mettere però in discussione la sicurezza dei pazienti, che non possono essere 'spostati' da una terapia a un'altra per mere ragioni di budget e, soprattutto, in assenza di evidenze scientifiche adeguate.

Sotto questo profilo sia gli specialisti che i pazienti, attraverso le rispettive organizzazioni, hanno negli ultimi tempi sollevato diversi interrogativi riguardanti il profilo di sicurezza ed efficacia del biosimilare, la comparabilità clinica e l'interscambiabilità tra biologico e biosimilare. Del resto, a questo proposito, le norme di EMA e AIFA parlano chiaro: il farmaco biosimilare non può essere considerato uguale al farmaco biologico di riferimento, perché la procedura biotecnologica di produzione è diversa.

Peraltro, un ulteriore aspetto delicato da considerare, messo in luce dagli specialisti, riguarda la differenza tra i biosimilari di prima generazione, utilizzati per patologie in fase acuta, e i biosimilari degli anticorpi monoclonali di seconda generazione, utilizzati per le patologie croniche e in procinto di entrare sul mercato. I biosimilari di prima generazione sono più facilmente riproducibili, mentre quelli di seconda generazione sono costituiti da molecole più complesse e di conseguenza anche la valutazione in vitro della similarità è diversa.

Non poteva dunque farsi attendere una presa di posizione ufficiale delle Società Italiane di Reumatologia e Dermatologia, che in un documento congiunto pubblicato recentemente, in collaborazione con il Gruppo Italiano per lo Studio delle Malattie infiammatorie intestinali, hanno riesaminato attentamente tutta la letteratura scientifica disponibile giungendo ad alcune importanti conclusioni.

Gli esperti hanno riaffermato innanzitutto che, in ragione della particolare complessità delle molecole in questione, i biosimilari non possono essere considerati interscambiabili o semplici sostituti dei farmaci originari, almeno fino a quando i dati preliminari pubblicati non verranno adeguatamente confermati. I biosimilari dovranno quindi dimostrare di possedere efficacia e sicurezza nel trattamento delle malattie immunomediate attraverso trial controllati e randomizzati di dimensioni adeguate. Particolarmente accurati, sotto il profilo della sicurezza, dovranno essere gli studi riguardanti l'impiego dei biosimilari nei bambini affetti da malattie infiammatorie croniche.

I risultati della sorveglianza post-marketing dovranno inoltre distinguere chiaramente i biosimilari dai farmaci originari, evitando di adoperare il nome generico (per esempio, infliximab) ma designando ogni farmaco con il nome commerciale in modo che qualunque effetto avverso possa avere il suo preciso corrispettivo farmacologico.

Infine il documento sottolinea che va lasciata alla responsabilità del clinico la scelta di operare un eventuale switch da farmaco originario a biosimilare, tenendo conto delle caratteristiche del singolo paziente. In sostanza, secondo il parere degli esperti nessun altro operatore sanitario dovrebbe poter modificare la prescrizione del clinico o imporre l'utilizzo di biosimilari. Tanto meno, dunque, appare proponibile la sostituibilità automatica di un farmaco originario con un biosimilare da parte del farmacista, come avviene per i farmaci generici, e andrebbero evitate pressioni indebite da parte di Enti locali o amministrazioni ospedaliere fondate esclusivamente su criteri di budget.

In un quadro così complesso vi è l'esigenza, da parte della classe medica, di ottenere informazioni tempestive e precise da fonti attendibili. Lo confermano tra l'altro i risultati di un sondaggio recentemente condotto su 470 medici europei da Alliance for Safe Biologic Medicines, secondo il quale fra i medici italiani sussiste un forte bisogno di informazioni supplementari sui biosimilari. Ad esempio, solo il 26% dei medici italiani ritiene di avere "molta dimestichezza" con i biosimilari, mentre il 17% non sarebbe in grado di dare specificazioni o non ha sentito parlare di biosimilari in precedenza. ■ *GB*

FOCUS SULLE INIZIATIVE REGIONALI

Farmaci biologici e biosimilari: Da Nord a Sud il punto di vista di medici e pazienti

Considerare le esigenze di risparmio del Servizio sanitario senza mettere in discussione la sicurezza dei pazienti, che non possono essere "spostati" da una terapia a un'altra per ragioni di budget e in assenza di evidenze scientifiche adeguate. Promuovere il diritto del paziente alla continuità terapeutica e coinvolgerlo nelle decisioni sulla propria terapia.
Sono queste le indicazioni che emergono dal ciclo di incontri **Il valore del farmaco biologico tra continuità terapeutica e sostenibilità economica** svoltisi in molte città italiane (Ancona, Bologna, Firenze, Milano, Napoli, Palermo, Potenza, Roma, Trieste, Udine, Venezia) su iniziativa della Fondazione Charta, con l'obiettivo di approfondire gli aspetti principali connessi al tema dei farmaci biosimilari, l'opzione alternativa ai farmaci biologici di 'marca' una volta che decade la copertura brevettuale.

Rappresentanti delle Istituzioni, clinici, farmacisti ospedalieri e farmacoeconomisti si sono confrontati su un tema di grande attualità: se i farmaci biologici infatti hanno cambiato le prospettive nel trattamento di numerose malattie gravi e debilitanti – si va dai tumori alle malattie infiammatorie, fino a quelle autoimmuni, neurologiche e degenerative – oggi la possibilità di passare (switch) ai corrispettivi biosimilari, più economici, è guardata con grande interesse dai decisori pubblici e dagli amministratori regionali impegnati a far quadrare i conti della sanità.
Specialisti e pazienti sollevano però molti interrogativi sotto il profilo della sicurezza, della comparabilità clinica, dell'interscambiabilità tra biologico e biosimilare.
Di seguito i punti di vista di esperti e pazienti di alcune tra le realtà regionali coinvolte in questo piano di approfondimento e confronto su un tema di estrema attualità ed interesse che fa ancora molto dibattere.

Indagine civica sull'esperienza dei pazienti rispetto all'uso dei farmaci, con un focus su farmaci biologici e biosimilari

A cura di Maria Teresa Bressi, Cittadinazattiva

La crisi economica internazionale ha ridisegnato gli scenari dell'assistenza sanitaria imponendo nuovi approcci e nuove sfide. Da una parte si assiste alla comune esigenza di contenere la spesa pubblica e dall'altra all'esigenza di cura di una popolazione sempre più anziana e dove la percentuale di patologie croniche è in costante aumento. La spesa sanitaria pubblica italiana si attesta al di sotto della media europea e ha continuato a diminuire nel periodo dal 2009 al 2011 del 4,1%, a fronte di una contrazione media dei Paesi OCSE dello 0,9%.
L'assistenza farmaceutica rappresenta l'ambito sul quale sono stati realizzati i maggiori risparmi, con una riduzione dei tetti di spesa che va dal 16,8% del 2008 al 14,85% del 2013.
I tetti di spesa dimostrano, inoltre, di essere totalmente inadeguati al reale fabbisogno, in particolare per quanto riguarda l'assistenza farmaceutica ospedaliera, dove lo sforamento ha raggiunto nel 2013 il 20,5%. Intanto, la ricerca in ambito farmaceutico avanza e vengono prodotti farmaci sempre più innovativi, ma che richiedono importanti risorse economiche.
In questo scenario di sfida per il Servizio Sanitario e per il suo universalismo, si inseriscono i farmaci biologici e biosimilari. La stima è che nei prossimi anni su 100 farmaci almeno 48 saranno biologici con una percentuale che passerà dal 30 al 70%.
In questo contesto, che cambia tanto rapidamente, Cittadinanzattiva – Coordinamento nazionale delle Associazioni di Malati Cronici ha deciso di realizzare questa 'indagine civica' con lo scopo di approfondire quanto i pazienti sanno delle terapie che assumono, cosa sanno dei farmaci biologici e biosimilari, quali sono i loro bisogni informativi, i dubbi, le richieste inespresse e tutti gli elementi che in qualche modo possono ostacolarne il successo.
L'indagine è stata condotta nel corso dei mesi di agosto, settembre, ottobre 2014 ed ha raggiunto 732 pazienti. I questionari completati e quindi validi per la rilevazione sono stati 619.
Lo strumento di indagine ha coinvolto anche l'AIFA (Agenzia Italiana del Farmaco), alcune Società Scientifiche (AIOM-Associazione Italiana di Oncologia Medica; FARE-Federazione delle Associazioni Regionali degli Economi e Provveditori della Sanità; IG-IBD-Italian Group for Inflammatory Bowel Diseases;

Segue ➔

GLI ESPERTI

Continuità terapeutica: un diritto inalienabile del paziente sottoposto a farmaci biologici

A colloquio con ***Carlo Salvarani***
Direttore SC di Reumatologia,
Arcispedale Santa Maria Nuova,
Azienda Ospedaliera-IRCCS di Reggio Emilia

Il Position Paper Aifa sui farmaci biosimilari è molto chiaro nel definire la centralità della libera decisione prescrittiva, ribadendo che la scelta del trattamento rimane una decisione clinica affidata al medico prescrittore.
Considerata la varietà delle norme regionali relative all'impiego dei biosimilari, esiste a suo avviso il rischio che questa indicazione di Aifa possa essere disattesa per esigenze di risparmio?

La Regione Emilia-Romagna non ha ancora dato disposizioni in materia di biosimilari in campo reumatologico. Penso che sarà garantita ai pazienti la continuità terapeutica per gli Ab monoclonali.
In altri contesti regionali il rischio che prevalga l'esigenza di risparmio potrebbe essere reale.

Con riferimento alla disponibilità di dati clinici pubblicati e di esperienza post-commercializzazione dei biosimilari, ritiene che esistano differenze significative di impiego, allo stato attuale, tra i biosimilari utilizzati per patologie in acuto e i biosimilari degli anticorpi monoclonali, utilizzati per le patologie croniche, di prossimo ingresso sul mercato?

Non è possibile paragonare biosimilari come ormoni della crescita umana, eritropoietine e granulocyte colony stimulating factors con gli anticorpi monoclonali che si usano in patologie croniche quali quelle reumatologiche, come artrite reumatoide o spondilite anchilosante. Si tratta di farmaci diversi per ciclo produttivo, per tipologia e per utilizzo.

Ritiene che il paziente in trattamento abbia diritto alla continuità terapeutica o quanto meno ad essere coinvolto nelle scelte che prevedono lo switch dal biologico al biosimilare?

La continuità terapeutica deve essere assolutamente preservata, noi la consideriamo un diritto inalienabile del paziente. Nel caso in cui sia necessario lo switch, il paziente va adeguatamente e correttamente erudito anche con materiale cartaceo e con un consenso informato che spieghi al meglio le scelte possibili. È irrinunciabile il diritto del paziente ad essere informato sulle terapie, e il medico è tenuto a discutere e condividere ogni decisione con il proprio paziente. ■ *ML*

SIDeMaST-Società Italiana di Dermatologia medica, chirurgica, estetica e delle Malattie Sessualmente Trasmesse; SIFO-Società Italiana di Farmacia Ospedaliera e dei Servizi Farmaceutici delle Aziende Sanitarie) e Associazioni di pazienti (ADIPSO-Associazione per la Difesa degli Psoriasici, AMICI-Associazione Nazionale Malattie Infiammatorie Croniche dell'Intestino, ANMAR-Associazione Nazionale Malati Reumatici, Forum Nazionale Trapiantati, Walce Women Against Lung Cancer in Europe).
Alla rilevazione ha inoltre partecipato FAIS (Federazione Associazioni Incontinenti e Stomizzati).

I principali risultati dell'indagine
Le persone raggiunte dall'indagine sono per metà uomini e per metà donne, con una leggerissima predominanza maschile, di età compresa, per la maggior parte, fra i 20 e i 60 anni. Per quanto riguarda la provenienza geografica, il 46,3% risponde dal Nord Italia, il 41,3% dal Sud e Isole, il 12,4% dal Centro.
Il 72% ha un diploma di scuola media inferiore (17,2%) o di scuola media superiore (54,8%). Il 19,3% degli intervistati è laureato e solo lo 0,2% non ha alcun titolo di studio. Fra le patologie prevale la malattia di Crohn e la colite ulcerosa (47,5%). Seguono le malattie renali (18,5%), l'ipertensione e le malattie autoimmunitarie e reumatologiche (rispettivamente 15,2% e 13,2%).
In media il campione intervistato assume almeno 3 farmaci diversi per la cura della propria patologia, alcuni arrivano ad assumerne anche 10 diversi. Oltre la metà assume dai 2 ai 3 farmaci al giorno (24,8% e 28,9%), il 10,5% anche più di quattro. All'incirca ad un paziente su cinque accade di dimenticare di assumere la terapia, ad uno su sette di sbagliare il dosaggio del farmaco.
Il 22% dichiara di essere stato costretto ad interrompere la terapia, per una media di 12 giorni, nella maggior parte dei casi a causa di una reazione allergica (22,6%) o perché risultata inefficace. Una percentuale inferiore (10,8%) decide volontariamente di sospendere o non intraprendere la terapia prescritta.
Un altro problema, fortemente sentito, è la difficoltà di prescrizione. In molti casi (12,9%) lo specialista prescrive il farmaco su ricetta bianca, ma una volta che il paziente ne chiede la trascrizione su ricetta rossa al medico di medicina generale, questi la rifiuta.
Per chi si sposta fuori dalla Regione di residenza i principali

Indispensabili le evidenze cliniche per cambiare la terapia

A colloquio con ***Fernando Rizzello***
Ricercatore, Università degli Studi di Bologna

Le norme sui biosimilari, emanate a livello europeo e nazionale, ribadiscono che un farmaco biosimilare è simile, ma non identico, al farmaco biologico di riferimento. Quali sono le implicazioni nella gestione clinica dei pazienti?

La normativa sui biosimilari è ormai ben codificata ed ampiamente applicata in molti settori, per cui il suo rifiuto è irrazionale. L'impatto di questa normativa sulla gestione clinica dei pazienti è, al contrario, rilevante. Nella normale pratica clinica, quando si propone al paziente un nuovo trattamento, necessario per la sua patologia, la prima domanda che il paziente pone al clinico è qual è l'esperienza clinica generale sul farmaco e quella personale del medico sia in termini di efficacia che di sicurezza. Non avendo studi clinici, sarà arduo spiegare che il farmaco proposto è simile ma non identico a quello di riferimento, per il quale esistono gli studi clinici e l'esperienza personale. A mio avviso, avere un dato clinico da proporre avrebbe facilitato molto la corretta comprensione e valutazione del trattamento proposto. Tutto questo, però, è ottenibile con l'evidenza di un corretto ed attento monitoraggio dell'andamento della malattia, dell'efficacia del farmaco e degli eventuali eventi avversi.

Uno dei punti di maggiore dibattito è rappresentato dalla possibilità, in base al regolamento EMA, di 'trasferire' al biosimilare, attraverso l'esercizio di comparabilità, le indicazioni approvate per il farmaco originatore.
Qual è il suo punto di vista su questo aspetto? Quale la sua esperienza nell'utilizzare il farmaco biosimilare in assenza di dati clinici a supporto?

Il comparability exercise è ormai accettato dalla comunità dei clinici, in particolare alla luce dell'evidenza che questi farmaci ad alta tecnologia presentano fisiologicamente delle modifiche legate alla catena di produzione, sottoposte alla stessa metodica di verifica proposta per il biosimilare.
Pur tuttavia, da clinico, il trasferimento delle indicazioni in assenza di uno studio clinico di confronto anche breve, di non inferiorità, è vissuto come un salto nel buio. I vantaggi di questa metodica sono indubbi ed hanno dato prova di sé in molte altre categorie di farmaci e molte altre patologie, ma ritengo che sia etico un monitoraggio attento sia per l'efficacia sia per gli eventi avversi.
Mi permetto di sottolineare, inoltre, che non c'è costo più inutile e dannoso di quello legato alla scelta e alla gestione sbagliata delle terapie di queste patologie.
La sostenibilità delle cure passa non solo dalla possibilità di utilizzare il farmaco che, a parità di efficacia, costa di meno per la società, ma anche dalla adeguata scelta del paziente e dalla sua corretta gestione, tutti aspetti non perseguiti che avrebbero permesso di risparmiare da sempre sui costi sanitari, sociali e sulla sofferenza dei pazienti.

problemi da affrontare sono: acquistare il farmaco di tasca propria (46,6%), non sapere a chi rivolgersi per proseguire la terapia (17,7%) o di ricevere un secco no anche davanti ad una regolare prescrizione (15,5%).
C'è un alto grado di conoscenza di cosa siano i farmaci equivalenti o generici: circa 1 su 4 sa che si tratta di un farmaco che costa meno rispetto a quello di marca (di fatto gli equivalenti devono avere un prezzo ridotto del 20-50% rispetto al branded). Circa il 24% afferma che è un farmaco simile, ma non uguale a quello di marca.
Oltre ad avere cognizione su cosa sono i farmaci generici o equivalenti, sanno come riconoscerli: il 32,1% li riconosce dal prezzo, sapendo che costano meno del farmaco brand, ed il 30,7% dalla dicitura della confezione. I pazienti, inoltre, sono nella maggior parte dei casi informati dal medico o dal farmacista circa l'esistenza del farmaco equivalente o generico di quello che si intende acquistare, ma considerano il farmaco di marca più efficace (33,4%) o viene indicata dal medico la non sostituibilità perché non uguali (30,8%). Il risultato è che non cambierebbero la terapia che stanno assumendo con quella equivalente (47,3%) o hanno dubbi nel farlo (21,6%).

Ancora, i pazienti si dimostrano molto responsabili circa la necessità di comunicare tempestivamente eventuali reazioni avverse ai farmaci. Lo ha fatto almeno una volta il 50,2% degli intervistati, comunicandolo prevalentemente al medico di medicina generale (52,7%) o allo specialista (52,1%).

Il focus sui farmaci biologici e biosimilari
Rispetto ai farmaci biologici e biosimilari, l'indagine rileva che i pazienti conoscono abbastanza bene i farmaci biologici. La maggioranza di essi risponde che il farmaco biologico è una sostanza biologica sintetizzata da una fonte biologica (29,51%); il 20,04% che è un farmaco che fornisce solo l'ospedale ed ancora il 19,31% che è un farmaco molto costoso.
Si tratta, effettivamente, di caratteristiche che identificano un farmaco biologico. Esiste, tuttavia, un 17,49% che non sa cosa sia, sebbene possiamo immaginare che alcuni di essi lo assumano e c'è anche chi (7,1%) non ne ha mai sentito parlare.
Solo il 9% degli intervistati è, invece, a conoscenza della differenza tra i farmaci biologici e biosimilari.
Alla domanda su cosa sia un farmaco biosimilare, la maggioranza non sa rispondere (41,61%). Chi invece risponde, lo fa in

Segue ➔

Nell'ambito del percorso terapeutico di un paziente con patologia cronica, quali sono le ragioni che potrebbero giustificare un passaggio dal farmaco biologico al biosimilare? Quali sono i criteri da seguire?

Occorre, prima di tutto, chiarire quale sia il motivo che porta al cambio di un farmaco. I motivi possono essere plurimi.
In primo luogo, il paziente può non aver risposto al farmaco durante il trattamento di induzione. In questo caso si tratta di un fallimento primario. Circa il 40% dei pazienti presenta un fallimento primario e i motivi possono essere molti, non ultimo una risposta infiammatoria non mediata dal TNF. In questo caso, cambiare farmaco rimanendo, però, nella stessa classe non ha molto significato. È necessario passare a farmaci che blocchino altri meccanismi del processo infiammatorio; quindi ritengo sia un errore passare da un originatore, che ha fallito, ad un suo biosimilare.
In secondo luogo, se il motivo del cambio è la progressiva perdita di efficacia di un farmaco, detta fallimento secondario e normalmente legata alla produzione di anticorpi diretti contro il farmaco in uso, è pratica clinica consolidata e prevista dalle indicazioni ministeriali ottimizzare il trattamento in corso, aumentando il dosaggio o anticipando i tempi del trattamento in modo da 'vincere' la perdita di farmaco causata dalla presenza dei suoi anticorpi. In questo modo circa l'80% dei pazienti riguadagna il beneficio perduto e circa il 40% riesce a ritornare allo stesso trattamento precedente. In questo caso specifico, non abbiamo dati sulla capacità di cross-interazione degli anticorpi antifarmaco, quindi lo shift dall'originatore al biosimilare è, a mio avviso, non giustificato. Nulla sappiamo sul passaggio dall'originatore al suo biosimilare in caso di reazione allergica al primo.
Infine, se il motivo del cambio è il solo aspetto amministrativo ed economico, entriamo in un argomento molto delicato. I dati preliminari sullo shift da farmaco originatore a biosimilare sono incoraggianti ma rimangono dati preliminari. È necessaria una evidenza scientifica molto forte, che garantisca l'eticità del cambio di farmaco.
Occorre considerare che, in molti casi, i pazienti che arrivano al trattamento con farmaci biologici hanno presentato una malattia particolarmente aggressiva e invalidante. Proporre al paziente di cambiare il farmaco che ha indotto la remissione di malattia deve essere giustificato da dati scientifici clinici molto solidi, sostenuto da un vero e tangibile vantaggio economico per la comunità e infine, ma primo per importanza, accettato dal paziente correttamente ed esaustivamente informato. Inoltre, c'è il problema della corretta identificazione ed attribuzione degli eventi avversi. In caso di un evento avverso serio, a quale dei due farmaci va attribuito e a quale lotto?
In ultimo, occorre ricordare che le note ministeriali suggeriscono che i pazienti in trattamento con un determinato farmaco, se possibile, terminino il ciclo di trattamento con quello stesso farmaco. ■ *ML*

maggioranza correttamente, affermando che è un farmaco simile ma non uguale al farmaco originatore (18,98%).
Il 13,87%, invece, ritiene erroneamente che sia il generico del farmaco biologico di riferimento. Ancora l'8,76% risponde che ha le stesse caratteristiche di efficacia e sicurezza dell'originatore e sempre la stessa percentuale, che è meno costoso dell'originatore.
Quasi la metà dei pazienti coinvolti nell'indagine (45,4%) ha assunto un farmaco biologico. Coloro che assumono un farmaco biologico sono stati informati dal personale sanitario rispetto al fatto che è un farmaco sperimentato per la propria patologia (60,5%), sugli effetti collaterali che può avere (44,9%) o ancora sono stati avvisati sul fatto che in caso di reazioni avverse devono subito avvisare il medico (32,3%). Al 29,3% è stato comunicato solamente il nome del farmaco e la modalità di somministrazione o è stato spiegato che è un tentativo perché non risponde ad altre terapie (27,4%). Pochi sono i medici che si soffermano sui costi (nel 5,7% dei casi è stato detto al paziente che il farmaco costa molto e che quindi bisogna vedere se funziona e solo nell'1,5% dei casi è stato comunicato che, visto l'alto costo, non può essere somministrato a tutti i pazienti).
Sono pochi i pazienti, come abbiamo visto, che conoscono la differenza tra un farmaco biologico e biosimilare, ancora meno sono i pazienti che assumono un farmaco biosimilare (4%).
Molti degli intervistati, in realtà, non sono certi se il farmaco che stanno assumendo sia biologico o biosimilare (38,6%). La maggioranza dichiara di non assumere farmaci biosimilari (57,4%) Le informazioni fornite alla piccola percentuale di pazienti che sa di assumere un farmaco biosimilare riguardano innanzitutto il nome del farmaco e la modalità di somministrazione (28,84%). È stato comunicato, inoltre, che il farmaco è stato sperimentato per la malattia del paziente (26,92%). Solo nel 7,69% vengono prospettate alternative terapeutiche. Nel 6,57% dei casi il paziente viene rassicurato sul fatto che sia la terapia più nuova disponibile e nel 5,76% viene avvisato di una possibile interruzione.
Quello che sta più a cuore ai pazienti, che sia un farmaco biologico o biosimilare, è innanzitutto il profilo di sicurezza ed efficacia del farmaco (58,84% per il farmaco biologico e 69,1% per il farmaco biosimilare) ed i possibili effetti collaterali (47,65% per i farmaci biologici e 48,16% per il farmaco biosimilare). Per quanto riguarda i farmaci biosimilari, la terza richiesta è il nome del farmaco e la sua modalità di somministrazione (41,88%). I pazienti quindi desiderano sapere cosa stanno assumendo, se è sicuro ed efficace e quali effetti collaterali può avere. Infine, qualora il medico decidesse di sostituire il farmaco biologico con il farmaco biosimilare e viceversa, vorrebbero essere innanzitutto informati del motivo della scelta (64,3%).

Cautela sui biosimilari prima di avere i risultati degli studi clinici controllati

A colloquio con ***Alessandro Armuzzi***
Unità Operativa di Medicina Interna e Gastroenterologia, Complesso Integrato Columbus-Università Cattolica, Roma

Le attuali norme sui biosimilari, emanate a livello europeo e nazionale, ribadiscono che un farmaco biosimilare è simile, ma non identico, al farmaco biologico di riferimento. Qual è la sua posizione a riguardo? Quali sono le implicazioni nella gestione clinica dei pazienti?

EMA, e di conseguenza AIFA, sostengono che il biosimilare è simile ma non identico al biologico originatore di riferimento e questa definizione è perfettamente condivisibile, nel senso che questi farmaci hanno avuto un grosso processo di fase preclinica (studi che ne caratterizzano le proprietà fisico-chimiche e l'affinità per il bersaglio che devono colpire) nel corso del quale sono state evidenziate piccole differenze che indicano come similarità non vuol dire uguaglianza. Ovviamente come medico e clinico, pur essendo d'accordo con questo razionale, sono abituato a usare farmaci che hanno superato studi clinici che dimostrino l'efficacia e la sicurezza del farmaco per determinate patologie. È necessario che il medico si basi sulle evidenze poiché quello dei biosimilari è un concetto del tutto nuovo. Condivido il fatto di accettare l'innovazione ma, in questo momento, ritengo sia importante usare anche cautela perché i biosimilari non sono ancora testati per tutte le patologie.

Uno dei punti di maggior dibattito è rappresentato dalla possibilità, in base al regolamento EMA, di 'trasferire' al biosimilare, attraverso l'esercizio della comparabilità, le indicazioni approvate per il farmaco originatore (la cosiddetta estrapolazione). Qual è il suo punto di vista su questo aspetto? Quale la sua esperienza nell'utilizzare il farmaco biosimilare in assenza di dati clinici a supporto?

L'esercizio della comparabilità è stato accettato dall'ente regolatorio europeo. Si è passati alla fase clinica con due studi: l'uno di farmacocinetica e farmacodinamica su pazienti con spondilite anchilosante; l'altro di efficacia e sicurezza in pazienti con artrite reumatoide. Entrambi gli studi hanno dimostrato che il biosimilare è sovrapponibile all'originatore biologico. Superato questo ostacolo, EMA ha approvato il biosimilare per l'indicazione reumatologica ma estrapolando i dati a tutte le altre indicazioni dell'originatore. A priori non sono contrario ai biosimilari né a ridurre, quando possibile, la spesa ma come medico credo che dobbiamo essere cauti e agire con prudenza in assenza di studi clinici sul Crohn e sulla colite ulcerosa anche nei casi pediatrici. Il problema è che a febbraio 2015 scadrà la copertura brevettuale del biologico e le amministrazioni avranno la possibilità di acquistare il biosimilare per tutte le indicazioni terapeutiche. Pur comprendendo i problemi connessi alla crisi economica che vive il nostro Paese, ritengo si debba spiegare bene al paziente che tipo di trattamento sta per intraprendere, ma è opportuno ricordare che siamo ancora in una fase in cui mancano dati clinici controllati per alcune patologie. Poi, naturalmente, c'è un altro problema: il paziente può anche rifiutare il trattamento con il biosimilare.

Nell'ambito del percorso terapeutico di un paziente con patologia cronica, quali sono le ragioni che potrebbero giustificare un passaggio dal farmaco biologico al biosimilare? Quali sono i criteri da seguire?

Al momento non c'è alcun criterio da seguire per il fatto che non ci sono evidenze cliniche controllate e, di conseguenza, non c'è l'evidenza di fare uno switch. Non sappiamo cosa potrebbe comportare interrompere un trattamento con un biologico per passare ad un biosimilare. Come medico posso accettare di trattare i pazienti naïve con i biosimilari ma avrei sinceramente difficoltà ad attuare lo switch in un paziente in trattamento con un biologico e che risponde bene al trattamento. Aspettiamo le evidenze, ci sono studi in corso, arriveranno tra un paio d'anni. Dobbiamo essere tutti più cauti e avere un po' di pazienza in attesa di dati clinici controllati. ■ *ML*

La scelta tra biologico o biosimilare deve essere sempre condivisa con il paziente

A colloquio con ***Guido Valesini***
Unità Operativa di Reumatologia, La Sapienza/Policlinico Umberto I, Roma

Il Position Paper AIFA sui farmaci biosimilari è molto chiaro circa la centralità della libera scelta prescrittiva, ribadendo che la scelta del trattamento rimane una decisione clinica affidata al medico prescrittore. Qual è il suo punto di vista su quest'aspetto?

L'AIFA ha sottoscritto un Position Paper che salvaguarda i pazienti e la libera scelta del medico ma in altri Paesi europei, come la Gran Bretagna, si è molto più restrittivi e di fronte al bisogno di risparmiare del Servizio Sanitario Nazionale non c'è libera scelta che tenga. I principi universalistici sui quali si basa il nostro sistema sanitario rendono quasi 'intoccabili' il diritto alla tutela della salute e la libera scelta prescrittiva, ma alcune Regioni hanno comunque adottato provvedimenti fortemente limitativi. In definitiva, rispetto alla questione dei biosimilari, il rischio che prevalgano esigenze di risparmio c'è, ma bisogna anche tener conto del contesto specifico del nostro Paese, che porterebbe a escludere decisioni ispirate esclusivamente a valutazioni di tipo economico.

Ritiene che il paziente in trattamento abbia diritto alla continuità terapeutica o quanto meno ad essere coinvolto nelle scelte che prevedono lo switch dal biologico al biosimilare?

Il paziente ha sempre diritto alla continuità terapeutica, lo dico sia per convinzione personale maturata nel tempo, sia con riferimento ai principi e alle indicazioni di enti regolatori come FDA ed EMA, che sottolineano efficacia, sicurezza, purezza, potenza, qualità del prodotto. La scelta di un trattamento deve sempre essere condivisa e discussa con il paziente, al quale il medico prescrittore deve dare tutte le informazioni necessarie, spiegando in modo chiaro che si tratta di un farmaco diverso, illustrandone vantaggi e rischi sulla base delle evidenze cliniche. È una questione che richiede un approccio diverso rispetto, per esempio, a quello utilizzato per spiegare ai pazienti cosa è un farmaco generico o equivalente. I biologici e i biosimilari sono farmaci molto complessi, la cui procedura di produzione comporta passaggi molto critici. L'informazione al paziente è ancor più che in altri scenari terapeutici un momento fondamentale del processo di cura.

Biologici e biosimilari: servono basi solide per affermare la similitudine

A colloquio con ***Ambrogio Orlando***
UO Medicina Interna, Azienda Ospedaliera Ospedali Riuniti Villa Sofia-Cervello di Palermo

Le attuali norme sui biosimilari, emanate a livello europeo e nazionale, ribadiscono che un farmaco biosimilare è simile, ma non identico, al farmaco biologico di riferimento. Qual è la sua posizione a riguardo? Quali sono le implicazioni nella gestione clinica dei pazienti?

L'AIFA dice che il biosimilare è simile ma non identico al biologico originatore di riferimento. Ed è proprio così. Di fatto, il principio attivo del biosimilare sembra uguale a quello dell'originatore, di cui è scaduto il brevetto. In realtà sappiamo che possono esserci molte differenze, seppur minime, con l'originatore. Il punto è: su quali basi si afferma la similitudine tra i due? Bisognerebbe fare un esercizio di comparabilità sia a livello fisico-chimico, sia a livello biologico, e procedere con una validazione preclinica e poi clinica attraverso strumenti che abbiano precisi standard, come appunto i trial clinici, studi che confrontano il principio attivo del biologico e il principio attivo del suo biosimilare. Solo questi studi possono dimostrare un'equivalenza o addirittura una superiorità del biosimilare.
Per esempio, sul biosimilare CT-P13 finora sono stati condotti due soli studi in ambito reumatologico e solo su artrite reumatoide e spondilite anchilosante. L'equivalenza è stata dimostrata ma su numeri troppo esigui, per periodi troppo brevi, mentre il biologico originatore viene utilizzato nella pratica clinica ormai da quasi vent'anni. Non sappiamo quale sia il reale profilo di sicurezza del biosimilare e per questo è importante che venga attuata una attenta farmacovigilanza per il monitoraggio di post-marketing; così come saranno necessari ulteriori studi se si vorrà registrarlo per altre indicazioni terapeutiche. I biosimilari non possono essere considerati interscambiabili o semplici sostituti dei biologici originatori fin quando non saranno disponibili studi controllati e rigorosi su ampi campioni di pazienti e sulle singole patologie. Il biosimilare inoltre deve avere una denominazione ben precisa per consentire la tracciabilità del farmaco. Questa è la posizione delle Società scientifiche. Naturalmente i clinici sono d'accordo sulla necessità di ridurre i costi, ma a condizione che si abbiamo adeguate garanzie sul biosimilare, e che la scelta ultima del trattamento sia sempre del medico, senza prevedere la sostituibilità automatica. In pratica, spetta al medico decidere quale farmaco prescrivere e la decisione deve essere condivisa con il paziente.

In che modo può essere garantito il diritto del paziente ad avere un ruolo attivo nelle scelte che riguardano la propria salute, a partire da quella che riguarda il tipo di terapia per il trattamento di una patologia cronica?

Il medico deve mettere il paziente nella condizione di capire perché si decide di prescrivere il biosimilare, ma deve anche informarlo sul fatto che al momento non ci sono studi sull'efficacia del biosimilare rispetto alla sua malattia, non c'è sorveglianza post-marketing. Una salvaguardia per il paziente e per il medico potrebbe essere una "clausola sulla prescrivibilità": nel momento in cui si prescrive il biosimilare, il paziente dovrebbe dichiarare di accettare di essere trattato con questo farmaco. ■ *ML*

Solo "scienza e coscienza" possono guidare il medico nella scelta della terapia

A colloquio con ***Giovanni Triolo***
Direttore UOC di Reumatologia - AOUP, Università degli Studi di Palermo

Il Position Paper AIFA sui farmaci biosimilari è molto chiaro circa la centralità della libera decisione prescrittiva, ribadendo che la scelta del trattamento rimane una decisione clinica affidata al medico prescrittore. Considerata la varietà delle norme regionali relative all'impiego dei biosimilari, esiste a suo avviso il rischio che questa indicazione di AIFA possa essere disattesa per esigenze di risparmio?

Il rischio che la centralità della libera prescrizione eseguita dal clinico, nonché il principio dell'accettazione consapevole della terapia da parte del paziente, possano essere disattesi è piuttosto elevato. Stiamo parlando di terapie che vanno assunte per lunghi periodi, a volte somministrate nell'arco di tutta la vita, e vi è quindi un effettivo problema di sostenibilità economica che deve essere valutato dalle Regioni. In Sicilia, il decreto regionale emanato sulla questione richiama la norma dell'AIFA, la quale espressamente afferma che "i biosimilari non possono essere considerati alla stregua dei prodotti equivalenti": questo sembrerebbe escludere la sostituibilità automatica della terapia, lasciando al medico la libertà di scegliere in base a scienza e coscienza. Ma la normativa regionale diventa ambigua quando impone al medico di prescrivere ai pazienti naïve il farmaco originatore a minor costo o un biosimilare: se in astratto si riconosce il principio della libera scelta, in pratica si prevede che il medico debba comunque utilizzare il farmaco meno costoso, e che debba sottoporre ogni scelta diversa alla valutazione di una commissione regionale. Mi sembra che questa posizione non consideri adeguatamente come ogni paziente sia diverso dall'altro in termini di severità di malattia e nella presenza di comorbilità e che quindi non necessariamente un paziente con artrite reumatoide debba utilizzare il farmaco meno costoso. Avendo il clinico a disposizione un'ampia opzione di farmaci, ha l'obbligo di effettuare la sua scelta secondo scienza e coscienza e senza sottostare la sua scelta ad una commissione in cui siano assenti clinici di grande esperienza sulle malattie reumatiche e sulle terapie in oggetto.

Con riferimento alla disponibilità di dati clinici pubblicati e all'esperienza post-commercializzazione dei biosimilari, ritiene che esistano differenze significative di impiego, allo stato attuale, tra i biosimilari di prima generazione utilizzati per patologie in acuto, e i biosimilari degli anticorpi monoclonali di seconda generazione, utilizzati per le patologie croniche, di prossimo ingresso sul mercato?

Fino ad oggi di esperienza non ne abbiamo perché i farmaci biosimilari in quest'area terapeutica non sono ancora commercializzati. Per ora possiamo limitarci a valutare gli studi pubblicati, che devono dirci se tra originatore e biosimilare l'efficacia sia sovrapponibile. I dati a disposizione, seppur limitati nella numerosità del campione e nella durata del trattamento, ci rassicurano sulla equivalenza tra originatore e biosimilare.

Ritiene che il paziente in trattamento abbia diritto alla continuità terapeutica o quanto meno ad essere coinvolto nelle scelte che prevedono lo switch dal biologico al biosimilare?

La continuità terapeutica deve essere sempre garantita: se un paziente è in trattamento con un biologico come infliximab, è opportuno che continui la terapia con lo stesso farmaco. Non dovrebbe essere mai prevista la possibilità di modificare il trattamento in corso se non in assenza di risposta o comparsa di evento avverso. E anche se ci troviamo di fronte un paziente naïve, occorre metterlo al corrente non solo che esistono i biologici originatori e i biosimilari, ma anche che sono disponibili diversi farmaci biotecnologici. Per consentire al paziente una scelta ponderata, gli si deve spiegare quali sono i pro e i contro di ciascuno di questi trattamenti, indicandogli quello più consono alla sua condizione clinica. ■ *ML*

I PAZIENTI

Biosimilare non vuol dire equivalente: si rischia di sottovalutare la sicurezza dei pazienti

A colloquio con ***Salvatore Leone***
Direttore generale AMICI, Associazione nazionale per le Malattie Infiammatorie Croniche dell'Intestino

L'utilizzo dei farmaci biosimilari, pur essendo considerato un fattore di equità perché riduce i costi della spesa sanitaria e libera risorse, solleva però alcune perplessità tra i pazienti rispetto alle garanzie di efficacia e sicurezza: esiste il rischio che valutazioni di carattere economico possano essere messe davanti al diritto dei pazienti ad accedere al miglior trattamento disponibile? Qual è la posizione della sua Associazione?

I farmaci biosimilari non sono i generici dei farmaci biologici e, pur consapevoli che possono rappresentare un'opportunità di risparmio per il Sistema Sanitario Nazionale, la nostra priorità è garantire che venga tutelata la sicurezza dei pazienti. È essenziale a tal proposito quanto richiesto dalle linee guida EMA, ossia un dossier di registrazione che riporti studi comparativi preclinici e clinici, per dimostrare che il farmaco possieda un profilo sovrapponibile a quello del prodotto di riferimento quanto ad efficacia, sicurezza e qualità; e 5 anni di farmacovigilanza attiva sul prodotto autorizzato, vale a dire lo stesso tempo previsto per un farmaco innovativo immesso sul mercato. Nei casi in cui il farmaco originatore sia approvato per più di un'indicazione, l'efficacia e la sicurezza del biosimilare andrebbero dimostrate separatamente per ogni singola indicazione. L'idea di fondo è che i biosimilari devono dimostrare la loro equivalenza terapeutica ai farmaci di marca che vanno ad affiancare, vale a dire la stessa o superiore efficacia.

Nella discussione intorno a farmaci biologici e biosimilari, uno dei temi più sensibili è quello della continuità terapeutica, che potrebbe essere pregiudicata nello switch da originatore a biosimilare: quali sono le preoccupazioni dal punto di vista dei pazienti?

Per quanto riguarda lo scambio tra originatore e biosimilare o tra diversi biosimilari, EMA ha emesso raccomandazioni, recepite da AIFA, che sono abbastanza chiare. Occorre cautela nell'effettuare lo 'scambio' e la decisione può essere presa solo dal medico. Per i pazienti di nuova diagnosi (drug naïve) non vi sono motivi per consigliare cautela nell'adottare i farmaci biosimilari. È però indispensabile ottenere l'evidenza richiesta per poter concludere che tra i vari prodotti non sussistano differenze in termini di potenziale immunogenico. Il ruolo del medico diventa ancora più delicato quando, oltre alla scelta tra molteplici opzioni terapeutiche, egli debba gestire problemi connessi alle varietà di nuovi farmaci utilizzabili per ottenere uno stesso scopo. In questi casi è fondamentale garantire al medico la possibilità di poter praticare tutte le opzioni. È importante che in questo processo decisionale e di responsabilità il medico non debba entrare in contrasto con altre figure professionali quali il farmacista territoriale o ospedaliero.

Il paziente deve sempre essere informato su rischi, benefici ed evidenze cliniche legate al trattamento della patologia; quali sono gli strumenti che ritiene essenziali per tutelare la sicurezza del paziente e il suo coinvolgimento nel percorso di cura?

Riteniamo indispensabile che dopo la registrazione del biosimilare siano pianificati studi di farmacovigilanza attiva per dimostrare, in un periodo di tempo limitato, anche l'efficacia terapeutica nelle altre indicazioni. Saranno necessari studi di efficacia patologie-specifici e studi, o registri, di farmacovigilanza per la sicurezza, di lunga durata che specifichino il tipo di farmaco utilizzato. Si dovrà tenere sotto controllo il profilo rischio/beneficio dei farmaci facendo in modo che quest'ultimo sia sempre a favore della salute del paziente, e tener conto di analisi di costo-efficacia e di analisi di costo-utilità. Al momento sono pochi gli studi di confronto tra farmaco originatore e biosimilare in tal senso e, quindi, non è possibile parlare di una riduzione di costi legata all'introduzione dei biosimilari, ma esclusivamente di un possibile risparmio economico. Infine, non dobbiamo sottovalutare la *safety*: occorre che tutti questi farmaci vengano tracciati attraverso un passaporto 'infusivo' dove annotare la singola fiala e il lotto e la corretta gestione del farmaco, fino alla sua somministrazione, così da poter registrare l'eventuale insorgenza di effetti collaterali riferiti ad uno piuttosto che all'altro farmaco. ■ *ML*

Maggiore chiarezza sui biosimilari: questo è quanto chiedono le Associazioni dei pazienti

A colloquio con ***Renato Giannelli***
Presidente ANMAR, Associazione Nazionale Malati Reumatici

Qual è la posizione della Sua Associazione sulla tematica biosimilari/biotecnologici e sul rischio che valutazioni di carattere economico possano essere messe davanti al diritto dei pazienti ad accedere al miglior trattamento disponibile?

In qualità di Associazione dei pazienti, è ovvio che non possiamo sostituirci al parere dei tecnici siano essi enti regolatori o clinici. Tuttavia, noi riteniamo che ci si debba attenere a un principio di cautela: se i biosimilari sono sicuri, allora è opportuno prescriverli, altrimenti no a prescindere dal minor costo. Su un punto concordiamo, vale a dire sulla necessità riconosciuta da più parti di proseguire con ulteriori studi clinici. Non c'è ancora chiarezza, basti guardare un po' lontano dall'Italia: negli Stati Uniti questi farmaci si prescrivono in maniera indiscriminata, invece la Norvegia, tanto per fare un esempio, chiede di approfondire le evidenze con studi rigorosi. ANMAR, come Associazione dei pazienti, ribadisce che l'appropriatezza sanitaria deve venire prima di quella amministrativa sebbene alcune Regioni invitino già esplicitamente i medici a prescrivere i farmaci biosimilari in quota pari al numero dei pazienti naïve. Si tratta di una cosa inaccettabile. Il pericolo che le esigenze economiche vengano anteposte al diritto dei pazienti a ricevere il miglior trattamento disponibile esiste e è reale, ma noi dobbiamo contrastarlo per arrivare a comportamenti corretti che sappiano valutare in modo adeguato le opportunità e i rischi che conseguono all'utilizzo dei biosimilari.

Cittadinanzattiva ha di recente presentato i risultati di un'indagine civica sull'esperienza dei pazienti rispetto all'uso dei farmaci, che ha un focus sui farmaci biologici e biosimilari. Dalla survey emerge che solo il 9% degli intervistati conosce la differenza tra i farmaci biologici e i biosimilari. Esiste un gap informativo sulla tematica che deve essere colmato?

Certamente un gap nell'informazione e nelle conoscenze dei pazienti c'è, inutile negarlo. Credo però che questa discrepanza ci sarà sempre, sebbene con il tempo andrà via via diminuendo in quanto prima nessuno parlava di biosimilari, mentre adesso se ne comincia a parlare. Considerando la media dei pazienti reumatici, ritengo che la maggior parte di essi non sia adeguatamente informata e, anche se il medico curante li aggiorna, l'informazione non sarà mai a un livello tale da permettere al paziente di decidere quale farmaco scegliere, se cambiare o no terapia, e via dicendo. Pensare che sia sufficiente spiegare una certa questione perché il paziente possa capire la problematica è pura illusione. Quel che serve è la consapevolezza da parte dei medici che a breve avranno la grande opportunità di far valere, oppure no, le loro decisioni in merito alle migliori terapie disponibili da prescrivere.

I pazienti chiedono, stando ai dati dell'indagine, di essere informati sull'eventuale cambio di terapia. Quali sono le preoccupazioni dei pazienti? Quanto è importante il ruolo del medico prescrittore?

È giusto che il paziente venga informato adeguatamente su un eventuale cambio di terapia, ma al termine della chiacchierata tra i due, il paziente chiederà sempre al suo medico "cosa ne pensa". Il consenso informato non è la soluzione. So per esperienza che si arriva a consensi firmati, che "informati" non sono per niente. Anche in questo caso tutto dipende dal medico che è il solo a poter decidere se un eventuale cambio di terapia sia conforme alle esigenze terapeutiche di quel paziente specifico. Il ruolo del medico prescrittore è fondamentale. È lui, cui spetta il compito di curare il paziente, il solo che può decidere quale farmaco prescrivere. Una soluzione potrebbe essere, ad esempio, l'adozione di registri terapeutici (da utilizzare sia per i farmaci "originatori" che per i biosimilari) che avrebbero anche funzioni epidemiologiche e formative. ■ *ML*