

I biosimilari sono un'opportunità?

A. Santoliquido

In un'epoca di contenimento dei costi la spesa farmaceutica convenzionata, vale a dire a carico del Servizio Sanitario Nazionale, rappresenta una voce sicuramente rilevante. Il fabbisogno sanitario nazionale calcolato per l'anno 2019 è risultato pari a 114 miliardi di euro, l'8% dei quali necessari a coprire i costi della spesa farmaceutica convenzionata. A questi vanno aggiunti i costi relativi alla spesa farmaceutica ospedaliera per acquisti diretti o per conto pari ad un ulteriore 7% del fabbisogno sanitario nazionale. A decorrere dal 1° gennaio 2017, nello stato di previsione del Ministero della Salute, è stato inoltre istituito un fondo per il concorso al rimborso alle regioni per l'acquisto dei medicinali innovativi non oncologici, con una dotazione di 500 milioni di euro annui, ed un ulteriore fondo per il concorso al rimborso alle regioni per l'acquisto dei medicinali oncologici innovativi, con una dotazione di 500 milioni di euro annui. Tutte queste voci di spesa impegnano complessivamente 18 miliardi di risorse pubbliche per l'acquisto di farmaci. Proprio in rapporto al tentativo di contenimento della spesa con la legge 28/12/1995 art. 130 comma 3, ha introdotto il farmaco "generico", termine successivamente sostituito e ridefinito come "medicinale equivalente" dalla legge 149 del 26 luglio 2005. Quando la specialità medicinale non è più coperta da brevetto vengono immessi in commercio farmaci che hanno la stessa composizione qualitativa e quantitativa di sostanza attiva (contengono quindi la stessa quantità e qualità di principio attivo), la stessa forma farmaceutica del medicinale di riferimento ed analoghe modalità di rilascio (equivalente farmaceutico), con bioequivalenza con il

medicinale di riferimento, dimostrata da studi appropriati di biodisponibilità. Normalmente il prezzo del farmaco equivalente è inferiore di almeno il 20% rispetto al medicinale di riferimento. Affinché un farmaco possa essere denominato generico o equivalente, quindi, è necessaria l'esistenza di un medicinale originatore di riferimento già approvato da un'autorità regolatoria della Unione Europea da almeno 10 anni sulla base di un dossier completo, che debba essere bioequivalente al medicinale di riferimento (attraverso studi di bioequivalenza si verifica l'assenza di differenze clinicamente rilevanti tra l'originator e l'equivalente). Le autorità regolatorie indicano una differenza di biodisponibilità tra originator ed equivalente compresa tra l'80% e il 125% dei parametri di riferimento, mentre secondo le linee guida dell'Agenzia Europea dei Medicinali lo stesso margine è più contenuto (90 -111,11%) in caso di medicinali con indice terapeutico ristretto. Gli originator da cui derivano i farmaci equivalenti sono farmaci di sintesi chimica, a basso peso molecolare, con struttura semplice, caratterizzati da un'assenza di modifiche post-trasduzionali e sono quindi facilmente riproducibili: il farmaco generico è considerato identico al medicinale di riferimento. Negli ultimi anni sono stati introdotti per la cura di malattie complesse i farmaci biologici, molecole proteiche complesse, prodotte in laboratorio all'interno di sistemi viventi (cellule eucariote o procariote). La sintesi di un farmaco biologico è sicuramente molto complessa in quanto richiede un processo produttivo molto elaborato che ne definisce le sue caratteristiche. Un qualsiasi intervento all'interno di questo processo produttivo può

alterare significativamente la composizione del composto proteico e, quindi, l'efficacia del farmaco biologico e l'eventuale comparsa di effetti collaterali. A differenza di un farmaco di sintesi il farmaco biologico ha un elevato peso molecolare, una struttura complessa e presenta modifiche post-trasduzionali. Proprio per questo motivo i farmaci biologici sono simili e non identici e presentano una variabilità in lotti diversi anche dello stesso farmaco. I farmaci biologici sono progettati per agire su uno specifico recettore, con lo scopo di modificare il processo della malattia stessa. Sono farmaci biologici, ad esempio, gli anticorpi monoclonali, le terapie geniche e alcuni tipi di ormoni. Proprio perché costituiti da molecole proteiche complesse, i farmaci biologici presentano un'elevata immunogenicità in rapporto alla possibilità che l'organismo in cui vengano introdotti li possa riconoscere come "non self", con possibile neutralizzazione dell'effetto del farmaco da parte dell'organismo stesso. Tale immunogenicità può portare anche ad importanti effetti collaterali, quali fenomeni allergici, che si correlano al processo di produzione del farmaco, con possibile presenza di "impurità", alle caratteristiche del processo produttivo, alla durata del trattamento, alla sede di somministrazione ed alle caratteristiche del singolo paziente. La cessazione della copertura brevettuale di alcuni farmaci biologici ha portato all'immissione in commercio dei biosimilari, i quali devono dimostrare la comparabilità del farmaco definita come la somiglianza del farmaco con il prodotto originale di riferimento e la similarità del farmaco definita come la ripetibilità del processo produttivo. I farmaci biosimilari, in quanto ricavati da organismi viventi, possono presentare lievi differenze rispetto al medicinale di riferimento. Tali lievi differenze non sono clinicamente significative, nella misura in cui non impattano sulla sicurezza e sull'efficacia del farmaco stesso. Lo scopo dello sviluppo dei medicinali biosimilari è

dimostrarne la biosimilarità, ossia l'elevata similarità in termini di struttura, attività biologica e profilo di efficacia, sicurezza e immunogenicità. La comparabilità con il farmaco di riferimento richiede l'esecuzione di una valutazione non clinica, mediante studi in vitro ed in vivo, ed una comparazione clinica, con studi di farmacocinetica, farmacodinamica, efficacia, immunogenicità e sicurezza. Una volta dimostrata la biosimilarità del medicinale, è possibile fare affidamento ai dati di sicurezza ed efficacia del medicinale di riferimento, evitando quindi di ripetere gli studi clinici già condotti con il medicinale di riferimento stesso. Il farmaco biosimilare deve essere sempre identificabile, il suo nome commerciale deve essere «brand» (ad esempio non enoxaparina ma nome commerciale) o il nome generico seguito dal nome dell'azienda. Proprio in rapporto alla variabilità dei singoli farmaci biosimilari (ed anche degli stessi farmaci biologici), per questi non è prevista dall'AIFA la sostituzione automatica da parte del farmacista (dispensazione da parte del farmacista di un farmaco invece di un altro equivalente ed intercambiabile senza consultare il medico prescrittore) come invece avviene per il farmaco equivalente o generico. I farmaci biosimilari presentano un costo nettamente inferiore rispetto al farmaco biologico di riferimento (per le eparine a basso peso molecolare, ad esempio, si parla di una riduzione della spesa pari al 30% circa) e l'impossibilità da parte del farmacista di operare la sostituzione automatica al momento della dispensazione fa cadere sul medico prescrittore l'onere della scelta. Le regioni, nell'ambito della loro autonomia in merito di politica sanitaria, hanno provveduto ad emanare delle direttive che in qualche modo limitano l'autonomia decisionale da parte del medico prescrittore, obbligando in alcuni casi a ricorrere solo ad alcuni biosimilari. Per le prescrizioni normate dalla legge 648/96 relativamente alla profilassi primaria con eparina a basso peso molecolare della malattia tromboembolica

venosa nelle patologie neoplastiche o in gravidanza e nella somministrazione mediante distribuzione in nome e per conto (DPC), come avviene per la profilassi della malattia tromboembolica venosa in ortopedia ed in chirurgia maggiore, sono state effettuate delle gare a carattere regionale coinvolgenti le varie aziende produttrici di biosimilari da cui sono risultate delle aziende aggiudicatrici: le eparine somministrabili a carico del servizio sanitario nazionale sono solo quelle vincitrici del bando. Nel trattamento della malattia tromboembolica venosa con eparina a basso peso molecolare il medico prescrittore è obbligato a somministrare il biosimilare anziché l'originator ed in caso contrario la scelta va giustificata mediante compilazione di moduli preposti al riguardo. Questi provvedimenti hanno fatto sorgere dei dubbi relativi al diritto alla salute ed alla libertà prescrittiva del medico ed ha portato il Tribunale Amministrativo Regionale della Regione Toscana (sentenza 400/2019) ad annullare la delibera della Giunta Regionale della Toscana n. 194/2018 ritenendo "illegittima, con riferimento ai farmaci biologici, la previsione di un meccanismo autorizzatorio che ancora l'acquisto in deroga di farmaco biologico non aggiudicato, non già alla valutazione medica di appropriatezza di cura e di garanzia della continuità terapeutica, bensì esclusivamente a valutazione di carattere economico". La Delibera della Giunta Regionale infatti recitava che "tutte le richieste di acquisizione di farmaci diversi da quelli aggiudicati devono essere inserite a cura delle farmacie aziendali di riferimento nel "portale ESTAR – richiesta nuovi prodotti" secondo le proprie procedure interne. Le richieste inserite nel portale sono valutate dal settore politiche del farmaco ed appropriatezza, avvalendosi delle competenze dell'Organismo Toscano per il

Governo Clinico (OTGC) ed il gruppo HTA di ESTA. La valutazione sarà improntata sulle politiche di governance della spesa e della sostenibilità dell'assistenza farmaceutica regionale, limitando la variabilità geografica nell'assistenza regionale". È proprio quest'ultimo punto l'oggetto del contendere: il giudizio si baserebbe non sulla valutazione medica di appropriatezza della cura e di continuità terapeutica ma su aspetti unicamente di natura economica.

È indubbio che il dibattito sulla contrapposizione tra autonomia decisionale del medico e contenimento della spesa sanitaria rappresenterà sempre più un elemento di contrasto che vede il paziente al centro della discussione: tale aspetto è ormai di comune riscontro nella gestione ospedaliera ed ambulatoriale delle patologie a maggior impatto sociale (aumento dei costi dei device per le malattie cardiovascolari, farmaci biologici ed a target cellulare nella gestione delle patologie neoplastiche). Un possibile campo di intervento sulla riduzione della spesa è sicuramente quello della spesa farmaceutica convenzionata. In questo ambito i biosimilari rappresentano sicuramente una grande opportunità: rendere disponibili i farmaci biologici, concepiti per la cura di malattie complesse, ad una platea più ampia di pazienti mediante il ricorso ai biosimilari può determinare un netto miglioramento della qualità di vita del paziente con ulteriore riduzione della spesa in termini di miglioramento della morbilità e del ricorso alle cure ospedaliere da parte del paziente stesso.

Prof. Angelo Santoliquido, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

Per la corrispondenza:
angelo.santoliquido@policlinicogemelli.it