



SAPIENZA
UNIVERSITÀ DI ROMA

**DOTTORATO DI RICERCA IN
MALATTIE INFETTIVE, MICROBIOLOGIA E
SANITÀ PUBBLICA**

Coordinatore: Prof. Stefano D'Amelio

**CURRICULUM DI
MEDICINA SOCIALE**

**TITOLO TESI
LA MEDICINA SOCIALE ED I FARMACI BIOLOGICI E BIOSIMILARI,
PROBLEMATICHE GIURIDICHE E MEDICO LEGALI**

**DOTTORANDO
MARCO VALERIO SARRA
Matricola 468715**

**RESPONSABILE/RELATORE
PROF. SERAFINO RICCI**

A.A. 2018/2019

LA MEDICINA SOCIALE ED I FARMACI BIOLOGICI E BIOSIMILARI, PROBLEMATICHE GIURIDICHE E MEDICO LEGALI

INDICE

FARMACI BIOSIMILARI: IL NECESSARIO EQUILIBRIO FRA RISPARMIO
DELLA SPESA SANITARIA E LIBERTÀ DI CURA

CAPITOLO UNO

I farmaci biosimilari

Introduzione	pag. 3
1.1 <i>iter</i> di sviluppo e creazione	pag. 13
1.2 differenza con i farmaci equivalenti	pag. 18

CAPITOLO DUE

Approvazione e commercializzazione

2.1 <i>ratio</i> della loro introduzione	pag. 20
2.1.2 Impatto sul S.S.N.	pag. 25
2.1.3 Realtà regionali	pag. 28
2.2 Procedure di approvazione in ambito europeo: E.M.A.	pag. 39
2.3 A.I.F.A.	pag. 44
2.4 Valutazioni H.T.A.	pag. 46
2.5 La farmacovigilanza	pag. 50
2.6 La continuità terapeutica	pag. 52
2.6.1 La continuità terapeutica nei differenti paesi	pag. 56
2.7 Ancora sull'introduzione dei farmaci biosimilari all'estero	pag. 62
2.8 Ruolo del medico prescrittore	pag. 67
2.9 Informazione del paziente	pag. 70

CAPITOLO TRE

Profili regolatori

3.1 Normativa Europea	pag. 73
-----------------------	---------

3.2 Normativa interna generale	pag. 80
3.3 Normativa regionale	pag. 85
3.2.1 le forme di acquisto dei farmaci biosimilari	pag. 90
3.4 giurisprudenza in merito	pag. 98
3.5 Esame delle singole pronunce giurisprudenziali	pag. 104
CONSIDERAZIONI FINALI	pag. 133
Normativa del Codice degli Appalti richiamata	pag. 141
Bibliografia	pag. 150

CAPITOLO UNO

I farmaci biosimilari

1. INTRODUZIONE.

“Simile” se usato come aggettivo ha quale significato: “*Che presenta affinità, somiglianza o analogia con un altro oggetto, concetto o persona; quasi uguale: copia s. all'originale* || *geom. figure s., che hanno forma uguale ma diversa grandezza*”¹; mentre “uguale” significa “*Che ha le stesse caratteristiche e proprietà di un'altra cosa o persona con cui viene messo a confronto*”; si può aggiungere che uguale ha quale sinonimo il termine “identico”².

Il farmaco bio-similare è un farmaco avente caratteristiche simili al farmaco biologico c.d. *originator*: è quasi uguale, analogo, affine, ma non è identico, non è un c.d. generico, è, appunto, un “medicinale biologico” che non deriva da una mera sintesi chimica di *small molecules* standardizzata riproducibile da chiunque all'infinito, ma deriva da una fonte biologica, ossia contiene una o più sostanze derivate da un sistema biologico (medicinali biologici in senso stretto) o da una sorgente biologica³.

Per studiare i farmaci biosimilari, pertanto, è necessario prima conoscere, seppur sinteticamente, le principali caratteristiche dei farmaci biologici. Si tratta di macromolecole di natura proteica o derivate dagli acidi nucleici, le quali hanno, quasi sempre, come momento iniziale una coltura di cellule⁴.

¹ http://dizionari.corriere.it/dizionario_italiano

² http://dizionari.corriere.it/dizionario_italiano

³ “un medicinale biologico è quello che contiene una o più sostanze attive derivate da una fonte biologica; alcune di queste sostanze attive possono essere già presenti nell'organismo umano ad esempio proteine come l'insulina, l'ormone della crescita e l'eritropoietina. I medicinali biologici sono molecole più grandi e più complesse rispetto ai medicinali non biologici. Soltanto gli organismi viventi sono in grado di riprodurre tale complessità” (E.M.A./837505/2011).

⁴ sono “farmaci il cui principio attivo è rappresentato da una sostanza prodotta o estratta da un sistema biologico – tali prodotti sono a volte definiti medicinali biologici in senso stretto – oppure derivata da una sorgente biologica attraverso procedimenti di biotecnologia, comprendenti le tecnologie DNA ricombinante, l'espressione controllata di geni codificati, proteine biologicamente attive nei procarioti e negli eucarioti, metodi a base di ibridomi e di anticorpi monoclonali – o biotecnologici (Doc. Ref. EMEA/74562/2006 Rev1).” A.I.F.A. Position Paper Biosimilari.

Differiscono dai farmaci tradizionali sotto molteplici aspetti, quali “*la dimensione molecolare, la complessità strutturale, la stabilità del prodotto finale e la possibilità di differenti modifiche co e post-traduzionali rilevanti (ad esempio, del profilo di glicosilazione)...*”, inoltre, “*...essendo prodotti tramite biotecnologie che operano su sistemi viventi (microrganismi e cellule animali), presentano numerosi aspetti di eterogeneità legati alla cellula ospite utilizzata, ai plasmidi impiegati per transfettare la cellula ospite e, quindi, trasferire il gene necessario al fine di indurre l'espressione della proteina voluta, nonché alle condizioni di crescita e fermentazione e alle differenti metodiche di purificazione. Tutti questi materiali e procedure introducono elementi di differenziazione e non sono immediatamente trasferibili da un laboratorio ad un altro, contribuendo a determinare l'unicità del prodotto*”.⁵

Il farmaco biologico è un prodotto estremamente complesso ed il processo mediante il quale si ottiene è parte integrante dell'efficacia finale, il processo di produzione di tali farmaci è talmente caratterizzante che si può affermare che “*il prodotto è il processo di produzione*”⁶.

I medicinali biologici, quindi, sono ricavati da organismi viventi (ad esempio cellule vive), modificati per mezzo di biotecnologie. A partire dagli anni Ottanta⁷, è iniziato un grande sviluppo di medicinali biologici per una vasta serie di patologie. Tra i più diffusi figurano ormoni come l'insulina e quello della crescita, nonché anticorpi monoclonali per la cura di malattie autoimmuni e tumorali.

Tali farmaci, pertanto, per diversità insita delle singole molecole e per i metodi di produzione particolarmente articolati sono difficilmente riproducibili come strutture identiche perfino nello stesso laboratorio, esistendo talvolta differenze anche fra lotto e lotto ed è praticamente impossibile riprodurli in modo identico in laboratori diversi.

⁵ A.I.FA. *Position Paper Biosimilari*.

⁶ Karson KL., *Nature Biotechnol*, 2005.

⁷ L'inizio della produzione del primo farmaco biotecnologico, risale al 1982 con l'insulina ricombinante, nell'*Escherichia coli*, che ha dato il via alla rivoluzione biotecnologica.

La struttura molecolare e il processo di produzione dei farmaci biologici giocano un ruolo importante nel determinarne il potenziale immunogenico definito come la capacità di indurre una reazione immunitaria nell'organismo.

Tali molecole infatti possono essere riconosciute come “*non self*” dall'organismo del paziente ed essere, in qualche caso, neutralizzate nel loro effetto, riducendo l'efficacia della terapia. La maggior parte delle risposte immunitarie indesiderate indotte dai prodotti biologici sono moderate e non producono effetti negativi significativi nel paziente. Tuttavia, non si può escludere, che possano verificarsi effetti nocivi gravi a detrimento della salute del paziente e dell'efficacia e della sicurezza della cura.

Secondo la definizione di medicinale biologico dell'E.M.A. “*Un medicinale biologico è quello che contiene una o più sostanze attive derivate da una fonte biologica; alcune di queste sostanze attive possono essere già presenti nell'organismo umano ad esempio proteine come l'insulina, l'ormone della crescita e l'eritropoietina. I medicinali biologici sono molecole più grandi e più complesse rispetto ai medicinali non biologici. Soltanto gli organismi viventi sono in grado di riprodurre tale complessità*”⁸.

In conclusione i medicinali biologici sono farmaci il cui principio attivo è rappresentato da una sostanza prodotta o estratta da un sistema biologico. Tra i medicinali biologici sono compresi anche i medicinali biotecnologici che derivano dai seguenti processi di produzione: tecnologie da DNA ricombinante; espressione controllata di geni portatori di codici per proteine biologicamente attive nei procarioti e negli eucarioti, comprese cellule trasformate di mammiferi; metodi a base di ibridomi e di anticorpi monoclonali.⁹ Appartengono alla categoria dei farmaci biologici ormoni ed enzimi, emoderivati e medicinali immunologici come sieri e vaccini, immunoglobuline, allergeni e anticorpi monoclonali.

Da quanto esposto è evidente come i farmaci biologici, per la variabilità intrinseca delle molecole e per la complessità delle tecniche di produzione,

⁸ E.M.A./837505/2011.

⁹ Doc. Ref. EMEA/74562/2006 Rev.1

siano particolarmente difficili da caratterizzare e da riprodurre, al punto tale che alcune differenze possono sussistere anche tra i diversi lotti di uno stesso prodotto, soprattutto se si sono verificate variazioni nelle condizioni di produzione. Per questo motivo le Autorità regolatorie richiedono per la caratterizzazione e il controllo di qualità e di sicurezza dei medicinali biologici, oltre agli esami fisico-chimico-biologici e la descrizione dettagliata del processo di produzione, anche informazioni sul potenziale immunogenico e sui problemi di sicurezza che da questo possono derivare.

La Direttiva 2001/83/CE (come modificata dalla Direttiva 2003/63/CE) descrive il medicinale biologico come *“un prodotto il cui principio attivo è una sostanza biologica. Una sostanza biologica è prodotta, o estratta, da una fonte biologica che richiede per la sua caratterizzazione e per la determinazione della sua qualità una serie di esami fisico-chimico-biologici, nonché le indicazioni sul processo di produzione e il suo controllo”*. Successivamente l’E.M.A.¹⁰ specifica ulteriormente che: *“Per medicinale biologico si intende un medicinale che contiene uno o più principi attivi prodotti o derivati da una fonte biologica. Alcuni, come l’insulina, l’ormone della crescita e le eritropoietine, possono essere già presenti nell’organismo umano. I principi attivi dei medicinali biologici hanno una struttura più grande e più complessa rispetto alle sostanze dei medicinali non biologici. Solo gli organismi viventi sono in grado di riprodurre tale complessità. Proprio questa complessità, oltre al metodo di produzione, può determinare un certo grado di variabilità nelle molecole del medesimo principio attivo, soprattutto nei diversi lotti del medicinale”*¹¹.

Tornando ai farmaci biosimilari, la stessa E.M.A. fornisce anche la loro definizione: *“medicinale simile a un prodotto biologico di riferimento già autorizzato nell’Unione Europea e per il quale sia scaduta la copertura brevettuale. Il principio attivo di un medicinale biosimilare è un principio attivo biologico conosciuto, simile a quello del medicinale di riferimento. Un medicinale biologico similare ed il suo riferimento devono avere*

¹⁰ European Medicines Agency.

¹¹ E.M.A./837805/2011.

lo stesso profilo di sicurezza ed efficacia e sono, generalmente, usati per il trattamento delle stesse condizioni”.

Ferrandiz e Towse in uno studio del 2014 definiscono i farmaci biosimilari come farmaci i cui principi attivi sono derivati da proteine (come l'ormone della crescita, insulina, anticorpi) e altre sostanze prodotte da organismi viventi (quali cellule, virus e batteri). Sostengono che il termine “biosimilare” venga usato per riferirsi ad un farmaco biologico che si sviluppa per essere simile ad un innovativo farmaco biologico esistente fuori brevetto (il "*prodotto di riferimento*")¹².

Il farmaco biosimilare, dunque, è un farmaco sviluppato in modo da essere estremamente simile a un medicinale biologico esistente, il cosiddetto medicinale di riferimento e può essere immesso sul mercato solo dopo che quest'ultimo ha perso la copertura brevettuale (terminando così il suo periodo di esclusività). Potrebbero, tuttavia, esserci differenze minime nei principi attivi dei due farmaci, un certo grado di variabilità è intrinseca a tutti i prodotti biologici, ma in ogni caso, ogni tipo di differenza deve essere mantenuta entro limiti rigorosi per non inficiare la qualità e la sicurezza del prodotto. Vi è, perciò, un fattore che accomuna i biosimilari agli equivalenti: entrambi possono essere distribuiti a partire dalla data di scadenza dei brevetti dei farmaci di riferimento, ed al tempo stesso una differenza fondamentale, infatti, il farmaco equivalente deriva da una sintesi chimica il cui processo è standardizzato e costantemente riproducibile, mentre il biosimilare, come visto, è ricavato da un processo produttivo biotecnologico che presenta nelle varie fasi un certo grado di variabilità. Riassumendo, il principio attivo di un biosimilare e quello del suo medicinale di riferimento sono di fatto la stessa sostanza biologica, ma al tempo stesso possono esserci differenze dovute alla natura complessa e alle tecniche di produzione.

¹² Ferrandiz J, Towse A, *What is the role of HTA for Biosimilar?* OHE, 2014.

Il ruolo dell'E.M.A., a questo punto, è di grande importanza; infatti, può essere considerato l'ente che valuta l'efficacia e la sicurezza di un prodotto, nonché la sua qualità, ponendosi come punto di riferimento per la Commissione Europea nel momento in cui arrivi una richiesta per autorizzare la messa in commercio di nuovi farmaci, tra cui i biosimilari.

L'A.I.C.¹³ che viene rilasciata dall'E.M.A. vale in tutti i Paesi dell'Unione Europea. A tal proposito sono state emanate una serie di linee guida specifiche per l'approvazione di questi farmaci, che sanciscono i requisiti per l'approvazione di un biosimilare partendo da profili di comparabilità e sicurezza, raccolte nella Gazzetta Ufficiale dell'Unione Europea¹⁴. L'E.M.A., poi, aggiorna periodicamente sul proprio sito *internet* le linee guida e i *concept paper* generali sui prodotti biosimilari, specificando le singole categorie di questa tipologia di medicinali, come, ad esempio, eritropoietine, ormone della crescita, G-CSF e anticorpi monoclonali.

Per l'autorizzazione all'uso dei farmaci biosimilari è' richiesta, in sintesi, la dimostrazione di comparabilità che comprende una serie di procedure di confronto, come studi di qualità (comparabilità fisico-chimiche e biologiche), valutazione della comparabilità non clinica (studi non clinici comparativi) e clinica (studi clinici comparativi) al fine della valutazione di efficacia e sicurezza, tra cui anche il *test* di immunogenicità.

I medicinali biologici sono tenuti in grande considerazione anche dalla Direttiva 2010/84/EU, tanto che sono inseriti in una lista di prodotti soggetti a monitoraggio addizionale e per alcuni di essi l'autorizzazione all'immissione in commercio potrebbe essere subordinata all'esecuzione di studi successivi di sicurezza e di efficacia¹⁵.

In Italia, il primo vero riferimento normativo si ha con l'art. 10, comma 7, del D. Lgs. n. 219 del 24 aprile 2006, secondo il quale “*Quando un medicinale*

¹³ Autorizzazione all'immissione in commercio.

¹⁴ Direttiva 2003/63/CE della Commissione del 25 giugno 2003 e Direttiva 2004/27/CE della Commissione del 31 marzo 2004

¹⁵ Documento di Consenso 2013 della Commissione Europea. Processo sulla responsabilità d'impresa nel settore farmaceutico “Access to Medicines in Europe” (“L'accesso ai medicinali in Europa”).

biologico simile a un medicinale biologico di riferimento non soddisfa le condizioni della definizione di medicinale generico a causa, in particolare, di differenze attinenti alle materie prime o di differenze nei processi di produzione del medicinale biologico e del medicinale biologico di riferimento, il richiedente è tenuto a fornire i risultati delle appropriate prove precliniche o delle sperimentazioni cliniche relative a dette condizioni. I dati supplementari da fornire soddisfano i criteri pertinenti di cui all'allegato tecnico sulla domanda di AIC e le relative linee guida. Non è necessario fornire i risultati delle altre prove e sperimentazioni contenuti nel dossier del medicinale di riferimento. Se i risultati presentati non sono ritenuti sufficienti a garantire l'equivalenza del biogenerico o biosimilare con il medicinale biologico di riferimento è presentata una domanda nel rispetto di tutti i requisiti previsti dall'articolo”.

Nel nostro Paese è l’A.I.F.A.¹⁶ che svolge un ruolo essenziale in materia di farmaci biosimilari. Nel *position paper* del 13 maggio 2013¹⁷ viene riportata la linea dell’Agenzia, sostanzialmente condivisiva di quella dell’E.M.A., con la quale si allinea alla posizione europea; successivamente, il 15 giugno 2016, è stato pubblicato un secondo *position paper* sui farmaci biosimilari nel quale vengono fornite ai cittadini informazioni chiare, trasparenti, convalidate ed obiettive relativamente: ai principali criteri di caratterizzazione dei medicinali biologici e biosimilari; all’inquadramento delle normative regolatorie vigenti in E.U. ed al ruolo dei biosimilari nella sostenibilità economica del servizio sanitario nazionale.

Fin dalla loro introduzione, principale punto di discussione per i farmaci biosimilari, è stato quello della sostituibilità automatica¹⁸. In tal senso, l’A.I.F.A. anche in questo secondo documento ha stabilito che *“la legislazione europea ha affidato alle Autorità nazionali competenti dei differenti stati membri autonomia decisionale e legislativa in materia. Tuttavia, l’E.M.A. ha precisato che le raccomandazioni emanate dalla stessa sull’immissione in commercio dei medicinali non comprendono l’opportunità o meno di utilizzare un medicinale biosimilare in maniera intercambiabile e*

¹⁶ Agenzia italiana del farmaco.

¹⁷ Consultabile su: <http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/position-paper>.

¹⁸ Nel *position paper* viene definita come *“la pratica per cui il farmacista ha la facoltà, oppure è tenuto, conformemente a norme nazionali o locali, a dispensare, al posto del medicinale prescritto, un farmaco equivalente e intercambiabile, senza consultare il medico prescrittore”.*

che la decisione circa la scelta prescrittiva del medicinale specifico da impiegare, di riferimento piuttosto che biosimilare, debba essere affidata a personale sanitario qualificato”.

Dunque, nel *position paper* i biosimilari appaiono come un’interessante opzione terapeutica a disposizione del medico curante, da preferire in caso di vantaggi economici, senza, tuttavia essere considerati identici ai prodotti equivalenti, non potendosi applicare la sostituibilità terapeutica automatica. Nella scelta prescrittiva è fondamentale il ruolo del medico, sottolineando che l’opzione della terapia con il biosimilare debba essere condivisa con il paziente, al fine di valorizzare la personalizzazione della cura e l’adeguatezza dell’informazione.

Nel 2016¹⁹ l’A.I.F.A., con una propria determinazione, comunque, ha definito i criteri che devono essere utilizzati per stabilire l’equivalenza terapeutica dei farmaci in modo da regolamentarne l’acquisto; nello specifico si legge: *“Obiettivo principale del presente documento è quello di definire i criteri da utilizzare per stabilire l’equivalenza terapeutica ai fini dell’acquisto dei farmaci in concorrenza. Tale equivalenza deve ritenersi già dimostrata per i farmaci originatori ed i rispettivi equivalenti [...] nonché per i farmaci biologici di riferimento, inclusi i biotecnologici ed i corrispondenti biosimilar?”.*

I biosimilari rientrano in maniera automatica in questo provvedimento e si ritiene superflua, quindi, ogni ulteriore valutazione sull’equivalenza, poiché la corrispondenza del medesimo principio attivo e l’accertamento di biosimilarità con il farmaco di riferimento *“assicurano che non vi siano differenze cliniche rilevanti, in termini di qualità, sicurezza ed efficacia, per le indicazioni terapeutiche autorizzate tra il biologico di riferimento ed il biosimilare”.* La competenza dell’A.I.F.A. a rilasciare pareri di equivalenza terapeutica è stata ulteriormente confermata anche dal Consiglio di Stato²⁰, che ha precisato: *“il giudizio di equivalenza terapeutica reso dalla CTS dell’A.I.F.A. non afferisce all’immissione in commercio dei farmaci, non incide quindi sulla loro commercializzazione, e dunque non ricade nella competenza dell’E.M.A.,*

¹⁹ Determina A.I.F.A. n. 458/2016 del 31 marzo del 2016.

²⁰ Consiglio di Stato, sez. III, sent. 1306, 1 aprile 2016 – differenza fra bioequivalenza e equivalenza terapeutica tra farmaci biotecnologici.

ma assolve alla diversa funzione di consentire l'inserimento dei due prodotti farmaceutici in unico lotto nella gara per la fornitura dei medicinali necessari per la cura della medesima patologia per la quale sono entrambi indicati”, non confliggendo con la disciplina adottata per i farmaci biosimilari poiché la valutazione di efficacia e sicurezza di questa tipologia di medicinali viene svolta dall’E.M.A. al momento del rilascio dell’A.I.C., quindi avviene preliminarmente.

Per concludere questo prospetto sulle principali norme del settore si riporta ora il testo dell’art. 1 comma 407 della Legge di Bilancio 2017²¹, nella quale si fa una sintesi di queste ultime considerazioni, secondo questa norma: *“l’esistenza di un rapporto di biosimilarità tra un farmaco biosimilare e il suo biologico di riferimento sussiste solo ove accertato dalla European Medicine Agency (E.M.A.) o dall’Agenzia italiana del farmaco, tenuto conto delle rispettive competenze. Non è consentita la sostituibilità automatica tra farmaco biologico di riferimento e un suo biosimilare nè tra biosimilari.*

Nelle procedure pubbliche di acquisto per i farmaci biosimilari non possono essere posti in gara nel medesimo lotto principi attivi differenti, anche se aventi le stesse indicazioni terapeutiche. Al fine di razionalizzare la spesa per l’acquisto di farmaci biologici a brevetto scaduto e per i quali siano presenti sul mercato i relativi farmaci biosimilari, si applicano le seguenti disposizioni:

- a) le procedure pubbliche di acquisto devono svolgersi mediante utilizzo di accordi-quadro con tutti gli operatori economici quando i medicinali sono più di tre a base del medesimo principio attivo. A tal fine le centrali regionali d’acquisto predispongono un lotto unico per la costituzione del quale si devono considerare lo specifico principio attivo (ATC di V livello), i medesimi dosaggio e via di somministrazione;*
- b) al fine di garantire un’effettiva razionalizzazione della spesa e nel contempo un’ampia disponibilità delle terapie, i pazienti devono essere trattati con uno dei primi tre farmaci nella graduatoria dell’accordo-quadro, classificati secondo il criterio del minor prezzo o dell’offerta economicamente più vantaggiosa. Il medico è comunque libero di*

²¹ 285 Legge 11 dicembre 2016 n. 232. Bilancio di previsione dello Stato per l’anno finanziario 2017 e bilancio pluriennale per il triennio 2017-2019. Pubblicata nella Gazzetta Ufficiale del 21 dicembre 2016 n. 297.

prescrivere il farmaco, tra quelli inclusi nella procedura di cui alla lettera a), ritenuto idoneo a garantire la continuità terapeutica ai pazienti;

- c) in caso di scadenza del brevetto o del certificato di protezione complementare di un farmaco biologico durante il periodo di validità del contratto di fornitura, l'ente appaltante, entro sessanta giorni dal momento dell'immissione in commercio di uno o più farmaci biosimilari contenenti il medesimo principio attivo, apre il confronto concorrenziale tra questi e il farmaco originatore di riferimento nel rispetto di quanto prescritto dalle lettere a) e b);*
- d) l'ente appaltante é tenuto ad erogare ai centri prescrittori i prodotti aggiudicati con le procedure previste dal decreto legislativo 18 aprile 2016, n. 50;*
- e) eventuali oneri economici aggiuntivi, derivanti dal mancato rispetto delle disposizioni del presente comma, non possono essere posti a carico del Servizio sanitario nazionale”.*

I biosimilari, dunque, rappresentano una grande opportunità e, come nel caso degli equivalenti, il Sistema Sanitario Nazionale dovrà verificare la sussistenza dei presupposti per la sostituibilità (*switch* terapeutico) al fine di poter instaurare una reale e sana competizione che porti il massimo vantaggio possibile tra biosimilari ed *originator*; per fare questo, dovrà esserci il massimo coinvolgimento possibile di medici e farmacisti per trovare di comune accordo gli strumenti per operare la sostituibilità. Di pari passo dovrà esserci una politica dei prezzi sostenibile e la diffusione di dati reali che non lascino spazio a dubbi sulla sicurezza e sull'efficacia di questi prodotti, così da favorire l'accesso a trattamenti più innovativi e sfruttare un mercato che ha un grande potenziale. Ad oggi, i farmaci biologici, grazie alle loro tecniche di sviluppo, possono aiutare pazienti con malattie gravi, come ad esempio patologie tumorali, malattie infiammatorie e autoimmuni, nonché neurologiche e degenerative, ma la loro complessità, dalla fase di ricerca fino al sofisticato processo produttivo, può comportare prezzi elevati e tempi di sviluppo molto lunghi, limitandone così l'accesso; i biosimilari, invece possono risultare più

accessibili e risultano meno costosi per i sistemi sanitari dato che il loro sviluppo si basa su conoscenze scientifiche già ottenute con i medicinali di riferimento, con l'obbligo di mantenere alti *standard* di qualità come qualsiasi altro farmaco.

Inutile sottolineare l'estrema utilità dei farmaci biosimilari nelle terapie che richiedono l'uso di farmaci particolarmente costosi per un lungo periodo di tempo, come per le patologie croniche, ricordando, in ogni caso, che per un paziente, passare da un medicinale biologico di riferimento a un biosimilare, è sempre subordinato al fatto che la decisione sia presa di concerto con il medico curante.

A tale proposito, si riporta quanto detto nelle conclusioni del *position paper* dell'A.I.F.A.: *“lo sviluppo e l'utilizzo dei farmaci biosimilari rappresentano uno scenario essenziale di ottimizzazione dell'efficienza dei sistemi sanitari e assistenziali, avendo la potenzialità di soddisfare una crescente domanda di salute, in termini sia di efficacia e di personalizzazione delle terapie, sia di sicurezza d'impiego. I medicinali biosimilari rappresentano, dunque, un'opportunità irrinunciabile per lo sviluppo di un mercato dei biologici competitivo e concorrenziale, assolutamente necessario alla sostenibilità del sistema sanitario e delle terapie innovative, mantenendo garanzie di sicurezza e qualità per i pazienti e garantendo loro un accesso omogeneo e tempestivo ai farmaci innovativi, pur in un contesto di razionalizzazione della spesa pubblica.”*

1.2 ITER DI SVILUPPO E CREAZIONE.

Cosa esattamente consente lo sviluppo di un farmaco biosimilare? Il primo elemento che consente l'idea della creazione di un farmaco biosimilare è che sia scaduto il brevetto, trascorsi 30 anni²², del farmaco biologico di riferimento²³. Solo da questo momento è consentito ad altre case

²² I farmaci biologici sono stati introdotti a partire dagli anni '70.

²³ Appartengono alla categoria dei farmaci biologici prodotti quali ormoni ed enzimi, emoderivati e medicinali immunologici come sieri e vaccini, immunoglobuline ed allergeni, oppure anticorpi monoclonali.

farmaceutiche la commercializzazione di prodotti, non identici poiché il meccanismo di produzione è diverso per elementi e modalità, ma aventi caratteristiche simili per qualità, sicurezza ed efficacia terapeutica.

Perché un farmaco biosimilare possa approdare sul mercato necessitano in media 7/8 anni dall'inizio della ricerca e sperimentazione ed un investimento economico che varia fra 100 e 250 milioni di euro; in Europa vi sono almeno 11 diversi principi attivi di cui esistono biosimilari²⁴ ed in Italia, a fronte di alcuni principi attivi per i quali il biosimilare ha superato percentualmente come utilizzo il farmaco originale (Filgastrim 77,25% nel 2014), ve ne sono altri per i quali il biosimilare ha una quota di mercato marginale (Somatropina 5,12% nel 2014)²⁵.

La produzione di farmaci sia biologici che biosimilari è molto più impegnativa rispetto alla produzione di farmaci micromolecolari ed il processo di produzione di un biosimilare avrà quale punto di arrivo la produzione di un principio attivo che dal punto di vista chimico non sarà mai identico all'*originator*, ma appunto simile. Le differenze chimiche, tuttavia, non necessariamente implicano differenze di efficacia clinica. Pertanto, non è possibile equiparare *sic et simpliciter* i farmaci biosimilari ai farmaci equivalenti ed applicare ad essi le stesse regole, in particolare quella della sostituibilità automatica.

Infatti, in fase di produzione i farmaci biotecnologici e biologici²⁶ possono andare incontro ad una serie di modifiche post-traslazionali che ne modificano

²⁴ Studio sul mercato biofarmaceutica europeo e statunitense effettuato dal Prof. Gary Walsh, Dipartimento di Scienze Chimiche e Ambientali dell'Università di Limerick, Irlanda, pubblicato su Nature Biotechnology.

²⁵ Elaborazione Centro Studi Assogenerici su dati IMS HEALTH, www.assogenerici.org/2011.

²⁶ A rigore, i farmaci biologici si ottengono a partire da una sostanza prodotta o estratta da una sorgente biologica e si caratterizzano per la complessa struttura proteica tridimensionale. I farmaci biotecnologici presentano le seguenti caratteristiche: 1. sono generati da una fonte non esistente come tale in natura (fonte non nativa). L'ingegnerizzazione del sistema biologico può consistere nella manipolazione del genoma sfruttando metodiche (es.: la tecnologia del DNA ricombinante o la generazione di un ibridoma, ...); 2. il loro meccanismo d'azione mira a replicare la funzione delle molecole biologiche endogene (endofarmaci); 3. la produzione deve essere ottenuta *in toto* o in parte con le tecniche di cui al punto 1. In altre parole, la produzione non è ottenuta solo con tecniche estrattive.

Proprio per quest'ultimo aspetto non vengono considerati farmaci biotecnologici gli antibiotici che vengono prodotti in natura dai microrganismi attraverso la fermentazione.

L'attività biologica, come ad esempio: il clivaggio enzimatico, la fosforilazione e la glicosilazione. La loro produzione richiede un livello molto elevato di competenza tecnica, nonché la disponibilità di elevata tecnologia, con circa 250 *test* normalmente eseguiti nell'ambito del processo, rispetto ai circa 50 *test* per i medicinali micromolecolari. Data l'elevata sensibilità di tali processi, è fondamentale che questi vengano controllati accuratamente per ottenere risultati costanti e garantire la sicurezza e l'efficacia del prodotto finale²⁷.

La variabilità rappresenta, dunque, un importante fattore non solo nella produzione, ma anche nella valutazione e nell'utilizzo di questi farmaci. La struttura molecolare dipende infatti dal processo (*"the product is the process"*: cioè il processo produttivo determina l'unicità del prodotto). La stessa molecola prodotta da aziende diverse (o dalla stessa azienda in seguito a modifiche di processo o in siti di produzione diversi) può presentare modificazioni strutturali significative rispetto alle quali deve essere fatta una attenta valutazione al fine di dimostrare che tali differenze non incidono sull'efficacia clinica o sulla sicurezza del farmaco.

Come per i farmaci biologici anche la produzione dei biosimilari è più impegnativa rispetto alla produzione di un equivalente generico. La maggiore complessità deriva: dall'elevato peso molecolare²⁸; dalla complessa struttura tridimensionale; dall'utilizzo di sistemi cellulari viventi²⁹ e dalla difficoltà nella completa definizione delle proprietà fisico-chimiche.

Tuttavia, poiché il principio attivo di un medicinale biosimilare è essenzialmente simile, seppur non identico, a quello del medicinale biologico

²⁷ Le singole Agenzie regolatorie garantiscono l'attività ispettiva di Good Clinical Practices (GCP) sulle sperimentazioni dei medicinali, il follow delle ispezioni, la promozione di norme e linee guida di Buona Pratica Clinica; vigilano e controllano gli impianti di produzione al fine di garantire la qualità della produzione dei farmaci e delle materie prime (Good Manufacturing Practice, GMP). Inoltre, verificano l'applicazione delle leggi nazionali ed europee riguardanti la distribuzione, l'importazione, l'esportazione ed il corretto funzionamento delle procedure di allerta rapido e di gestione delle emergenze.

²⁸A titolo di esempio si riportano alcuni esempi (il peso molecolare è espresso in Dalton). Fra i farmaci micromolecolari: la simvastatina è pari a 419, e l'acido acetilsalicilico a 180. Fra i farmaci biotecnologici l'interferone alfa è pari a 19.000, e il rituximab a 145.000.

²⁹ Sono molto meno robusti e riproducibili rispetto a quanto avviene con metodi chimici e si traducono in lievi modifiche nei processi di produzione con un forte impatto sulle caratteristiche cliniche.

di riferimento, l'*iter* registrativo cui è sottoposto è differente da quello dei farmaci generici, per i quali è sufficiente presentare i risultati degli studi di bioequivalenza.

Nel 2006 l'E.M.A. ha stabilito che la procedura di autorizzazione centralizzata fosse obbligatoria per tutti i medicinali per uso umano e veterinario derivanti da processi biotecnologici³⁰.

Nell'Unione Europea, le domande di immissione in commercio di medicinali Biologici, incluse quelle per i biosimilari, sono esaminate dall'E.M.A.³¹ e l'autorizzazione all'immissione in commercio è valida in tutti gli Stati membri. Quest'ultima ha pubblicato dei *Concept Paper* e delle linee guida, sia generali (modulo *Common Technical Document* e richiesta di dimostrazione di biosimilarità rispetto a parametri di qualità, studi non clinici e clinici), sia particolari in base alle specifiche molecole (es. eritropoietine, ormone della crescita, anticorpi monoclonali). Le linee guida, facilmente consultabili³², sono costantemente aggiornate per tener conto dell'esperienza già acquisita con la registrazione di altri prodotti ed anche dell'evoluzione scientifica e tecnologica.

L'*incipit* per l'introduzione sul mercato dei farmaci biosimilari è il c.d. *stepwise*, ossia la dimostrazione della comparabilità fra il farmaco biosimilare e l'originale attraverso una serie di procedure di confronto. Inizialmente attraverso studi di qualità (comparabilità fisico - chimiche e biologiche), successivamente, al fine di stabilirne efficacia e sicurezza, mediante la valutazione della comparabilità non - clinica (studi non clinici comparativi) e clinica (studi clinici comparativi), introducendo lo studio dell'immunogenicità, per arrivare infine alla dichiarazione di "*similarity throughout*".

³⁰ Va notato che alcuni medicinali biologici sono prodotti con metodi non biotecnologici, e non vengono quindi necessariamente autorizzati attraverso la procedura centralizzata (Commissione UE, Cosa c'è da sapere sui medicinali biosimilari, 2013).

³¹ Ricordiamo che "poiché il principio attivo di un medicinale biosimilare è essenzialmente simile ma non identico a quello del medicinale biologico di riferimento, l'*iter* registrativo di un prodotto biosimilare è molto differente da quello dei farmaci equivalenti di medicinali non biologici, per i quali è generalmente sufficiente presentare i risultati degli studi di bioequivalenza (Dir. 2003/63/EC, Ann I, P.II)." A.I.FA. *Position Paper* sui farmaci biosimilari

³² http://www.E.M.A..europa.eu/E.M.A./index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content.

In altri termini, lo studio è volto a verificare la comparabilità in termini di efficacia e sicurezza fra il farmaco originale ed il biosimilare, mediante studi che vadano a dimostrare la similarità degli aspetti tossicologici, farmacocinetici, farmacodinamici, di sicurezza e di efficacia terapeutica, tralasciando le differenze non rilevanti clinicamente.

Allo stato attuale i mercati dove esistono farmaci biosimilari sono: epoietina (alfa e zeta); filgrastima; follitropina alfa; infliximab; insulina e somatropina³³.

Di questi mercati, quello più sviluppato è quello della filgrastima. In quest'ultimo, infatti, sembra esservi una maggiore accettazione del biosimilare poiché i risultati in termini di efficacia e i vantaggi come rimborsabilità dei G-C.S.F.³⁴ (Fattore di crescita che stimola la differenziazione, la sopravvivenza e la migrazione dei granulociti) sono enormi. Inoltre, questo mercato ha visto l'entrata di farmaci biosimilari di seconda generazione, che durano più a lungo e richiedono un numero minore di infusioni.

In tale mercato è possibile osservare che il fattore prezzo (specialmente “a rimborso”) sembra essere un fattore determinante nella competizione³⁵. Infatti, in molti Paesi l'acquisto e la somministrazione dei farmaci non è a carico del singolo cittadino ma del sistema sanitario, questo fa sì che quando siano presenti sul mercato anche prodotti biosimilari, i produttori degli *originator* tendono a fare offerte competitive rispetto ai farmaci biosimilari, in termini di sconto, a favore degli ospedali acquirenti³⁶. Per di più, trattandosi di farmaci di 2°, sono maggiormente preferiti dai medici prescrittori a grazie alla loro maggiore efficacia, che consente di preferire il concetto di valore complessivo del farmaco anche a scapito di un risparmio maggiore³⁷.

³³ Estrazione da database E.M.A. del 9 ottobre 2015.

³⁴ *Granulocyte Colony-Stimulating Factor*.

³⁵ IMS, *Shaping the biosimilars opportunity: A global perspective on the evolving biosimilars landscape*, 2011.

³⁶ Questo processo sembra aver un maggior peso in Paesi quali la Svezia e il Regno Unito.

³⁷ Grabowski H, Guha R, Salgado M, *Biosimilar competition: lessons from Europe*, in *Nature Reviews | Drug Discovery*, (vol. 13) 2014:99-100.

1.3. DIFFERENZA CON I FARMACI EQUIVALENTI.

Occorre fare un distinguo fra i farmaci biologici e quelli equivalenti, data la confusione che spesso regna nell'opinione pubblica. Per quanto fin qui affermato è evidente che non si possono effettuare delle similitudini fra farmaco originale e farmaco equivalente e/o generico e farmaco biologico e farmaco biosimilare.

Il farmaco equivalente e/o generico ha alla base il concetto di bioequivalenza³⁸, mentre quello biosimilare ha alla base il concetto di biosimilarità. Quest'ultima caratteristica ha sicuramente elementi di maggiore complessità e, pertanto, logicamente la biosimilarità e la bioequivalenza non sono sovrapponibili.

Nei farmaci micromolecolari si ha bioequivalenza poiché il principio attivo, nel farmaco *originator* e nel farmaco equivalente, è lo stesso, così come la sua forma farmaceutica. Nel farmaco biosimilare, invece, si cerca semplicemente di creare la più bassa probabilità di differenze clinicamente significative fra l'*originator* e il simile, ricordando che l'uguaglianza assoluta è impossibile da ottenere vista la complessità di struttura e di produzione dei farmaci biologici, in modo da poterli considerare sostanzialmente equivalenti.

I farmaci biologici si differenziano per molti aspetti dai farmaci di sintesi chimica (o micromolecolari), ad esempio per le dimensioni molecolari nettamente superiori, per la complessità molecolare, la stabilità, e le tecniche di produzione³⁹. I medicinali micromolecolari sono normalmente prodotti tramite sintesi chimica, mentre la maggior parte dei medicinali biologici viene prodotta utilizzando sistemi viventi come microrganismi o cellule animali, purificati attraverso un complesso processo produttivo. In altre parole per

³⁸ La bioequivalenza può essere definita come assenza di differenze significative, misurate secondo metodi statistici prestabiliti fra farmaco *originator* e farmaco equivalente in termini di biodisponibilità.

³⁹ Ad oggi le proteine, se assunte per via orale, subiscono l'azione del sistema digerente, pertanto la maggior parte dei medicinali biologici deve essere somministrata per via iniettiva o infusione. Ma nuove generazioni di farmaci biologici sono o stanno per entrare sul mercato e potranno essere assunte per via orale.

replicare un farmaco biologico non è sufficiente, anzi è impossibile, replicarne la struttura clinica, così come avviene per i farmaci chimici.

Tanto ciò è vero che un elemento chiave nell'approvazione di un farmaco biosimilare sta proprio nell'implicito concetto farmacologico, ossia che il farmaco biosimilare non può replicare esattamente le informazioni cliniche del prodotto di riferimento. Quindi, l'azienda che richiede l'approvazione di una versione biosimilare di un farmaco originatore non deve replicare la totalità dei dati clinici per dimostrare che il proprio prodotto è efficace, quanto dimostrare un elevato grado di somiglianza fra il farmaco originatore e quello biosimilare.

Altra differenza fondamentale fra i farmaci biologici e quelli chimici è il meccanismo d'azione, infatti, mentre i farmaci biologici agiscono mediante induzione di una reazione immunitaria - potendo essere riconosciuti dal corpo come "estranei" con il relativo ed innato potenziale di indurre reazioni immunitarie indesiderate⁴⁰ - quelli di sintesi chimica sono invece generalmente troppo piccoli per essere riconosciuti dal sistema immunitario.

In conclusione possiamo definire, con l'E.M.A., il farmaco biologico come un *"...un medicinale che contiene una o più sostanze attive prodotte o derivate da una fonte biologica; alcune di queste sostanze attive possono essere già presenti nell'organismo umano ad esempio proteine come l'insulina, l'ormone della crescita e l'eritropoietina"*⁴¹.

⁴⁰ Vale a dire un meccanismo di difesa del corpo che provoca la produzione di anticorpi da parte dell'organismo umano in risposta a una sostanza che lo invade (cioè un antigene), per es. virus e sostanze riconosciute come estranei e potenzialmente dannosi, a causa della loro composizione e della loro grande dimensione molecolare.

⁴¹ E.M.A., Domande e risposte sui medicinali biosimilari (prodotti medicinali biologici simili), E.M.A./837805/2011, 2011.

CAPITOLO DUE

Approvazione e commercializzazione

2.1. *RATIO DELLA LORO INTRODUZIONE.*

Le biotecnologie hanno permesso lo sviluppo di trattamenti per un'ampia varietà di malattie di grande rilievo clinico ed epidemiologico fornendo risposte fondamentali alla crescente domanda di salute della popolazione. Ad oggi, a livello mondiale, milioni di pazienti hanno già beneficiato dei medicinali biologici approvati per la cura o la prevenzione di molte malattie quali, ad esempio, tumori, malattie infiammatorie, autoimmuni, neurologiche e degenerative.

Le terapie derivanti dalle biotecnologie sono gravate da enormi sforzi ed investimenti in tutti gli stadi che ne caratterizzano lo sviluppo, dalle fasi di ricerca al sofisticato processo produttivo, fino all'accesso al mercato ed alla dispensazione delle cure. Ciò pone un problema rilevante in termini di sostenibilità economica per identificare e definire la migliore distribuzione delle risorse disponibili.

Se da un lato un vasto numero di farmaci biotecnologici è in fase di sviluppo clinico, dall'altro la prima generazione di questi farmaci ha già superato, o è in procinto di superare, la scadenza brevettuale.

La perdita della copertura brevettuale permette l'entrata sulla scena terapeutica dei farmaci cosiddetti "biosimilari", medicinali "simili" per qualità, efficacia e sicurezza ai prodotti biologici originatori di riferimento e non più soggetti a copertura brevettuale.

La disponibilità dei prodotti biosimilari genera una concorrenza rispetto ai prodotti originatori e rappresenta perciò un fattore importante per il mantenimento della sostenibilità economica dei servizi sanitari nel prossimo futuro.

I farmaci biotecnologici (*biotech*) rappresentano una novità terapeutica estremamente rilevante per l'impatto sulla terapia di molte patologie, perché hanno aperto nuove strade per interventi farmacologici innovativi, rappresentando un indubbio vantaggio per il S.S.N., poiché generando un mercato competitivo e concorrenziale il prezzo, sia del biosimilare che dell'*originator*, tende a scendere. Questo consente, di conseguenza, un allargamento della base di pazienti che può accedere a farmaci biologici, di solito molto dispendiosi, nonché più idonee opportunità terapeutiche per i cittadini e maggiore possibilità di scelta al medico prescrittore.

In altre parole, i farmaci biosimilari – ferme restando tutte le attenzioni nella somministrazione di un prodotto biologico – hanno un costo più contenuto rispetto al farmaco biologico *originator*; consentono un livello di accessibilità maggiore a pazienti che necessitano un farmaco biologico, dunque, rappresentano un'opportunità per il nostro S.S.N.

Infatti, lo Stato piuttosto che rincorrere improbabili risparmi *tout cour*, può, grazie ai farmaci biosimilari ragionare su quali comportamenti consentono, oggi e domani, di realizzare il minor consumo di risorse della collettività.

In questo ambito, l'uso appropriato del farmaco biosimilare rappresenta uno strumento per realizzare una sfida importante con alla base una filosofia che fa della condivisione multidisciplinare il cardine del proprio assunto concettuale, tesa a coinvolgere tutti i possibili e i potenziali *stakeholder*, dal mondo della specialistica ospedaliera e ambulatoriale, alla medicina generale, alle società scientifiche, alle associazioni dei pazienti, per arrivare alle Aziende del S.S.N. e alle Regioni.

Però, come accennato, l'introduzione dei farmaci biosimilari implica l'individuazione di un percorso di discussione da parte del sistema delle Aziende della sanità pubblica, che pur non riguardando il presupposto clinico o quello dell'appropriatezza prescrittiva di pertinenza dell'A.I.F.A., debba tener in debito conto l'impatto sui processi produttivi aziendali,

l'efficientamento della propria attività e le azioni strategiche che debbono essere messe in campo non solo dalle A.S.L., ma tutti i soggetti del S.S.N.

Un elemento fondamentale per poter introdurre i farmaci biosimilari è costituito dall'informazione, che deve essere volta a superare le opinioni infondate che a tutt'oggi ancora sono presenti su tali prodotti farmaceutici. Una scarsa informazione in merito ai farmaci biosimilari determina quasi sempre resistenze culturali nei medici prescrittori nell'utilizzarli e nei pazienti nell'accettarli. Vi è, dunque, la necessità di informare in modo serio, scientifico ed imparziale tutti i soggetti interessati: medici, pazienti, professionisti sanitari, autorità che sovrintendono alla politica sanitaria e industria farmaceutica.

Attraverso il canale maggiormente adeguato ad ogni singolo elemento della catena, che va dall'industria farmaceutica al paziente, vanno rese note le procedure, le linee guida applicate in fase registrativa, i dati clinici basati sull'evidenza dimostrata nelle reali condizioni di impiego. Solo così sarà possibile rafforzare la fiducia verso la sicurezza e l'efficacia dei farmaci biosimilari.

Occorre veicolare in maniera adatta a chi è rivolta l'informazione che i farmaci biosimilari sono sviluppati in modo da essere sovrapponibili al relativo prodotto di riferimento in termini di qualità, efficacia e sicurezza. Una compiuta accettazione di tali farmaci può essere agevolata specificando che la verifica di tutto il percorso che consente l'introduzione di un farmaco biosimilare non è affidata a singoli soggetti pubblici o privati e neanche ai singoli stati ma esclusivamente ad un organismo sovranazionale l'E.M.A., poiché questi farmaci possono essere immessi in commercio esclusivamente attraverso una procedura centralizzata regolata per ogni aspetto di qualità, efficacia e sicurezza da linee guida generali e specifiche per ogni classe di farmaci ed i cui risultati sono contenuti in una banca dati accessibile attraverso il portale dell'U.E.

Ad esempio, attualmente i farmaci biosimilari disponibili sono destinati principalmente a presidi ospedalieri o, comunque, vengono per la gran parte prescritti da medici specialisti. In tale contesto, affinché l'introduzione del farmaco biosimilare avvenga senza contraccolpi, è necessario che il corpo sanitario, medici ed infermieri, possa disporre di informazioni sufficienti per poter descrivere i vantaggi e i rischi dei farmaci biosimilari ed il significato clinico di eventuali differenze rispetto ai farmaci biologici *originator*. Il personale sanitario deve essere messo in grado di ben spiegare al paziente le caratteristiche in termini di efficacia e sicurezza, coinvolgendo il paziente nelle scelte terapeutiche, tenendo ben presente che la complicità del paziente può essere ottenuta solo se le informazioni siano facilmente comprensibili. Ma per fare in modo che tutto questo sia possibile è importante che le Autorità regolatorie pongano in essere una specifica strategia di informazione e comunicazione nei confronti dei sanitari sui farmaci biosimilari e che le Regioni e le Aziende del S.S.N. sviluppino programmi integrati di informazione su tali farmaci, rivolti ai pazienti, evitando la antipatica sensazione per questi ultimi che il farmaco biosimilare sia imposto dall'alto per motivi esclusivamente economici.

Si deve evidenziare, in tal senso, che proprio per garantire l'assoluta tutela del paziente, considerate le caratteristiche dei farmaci biotecnologici, ad oggi ancora non è ammessa la sostituibilità automatica; ovvero la possibilità di passare *sic et simpliciter* dall'*originator* al biosimilare se non attraverso una decisione del clinico prescrittore. Altrettanto opportuna appare la scelta dell'A.I.F.A. e di alcune Regioni, le quali suggeriscono, in alcuni casi invero quasi impongono, per i pazienti che cominciano nuove terapie l'impiego dei biosimilari come terapia di partenza.

Ovviamente tutto quanto fin qui detto sarebbe del tutto inutile ove non vi fosse la disponibilità immediata ed a un prezzo conveniente dei farmaci biosimilari.

Solo se tutti i soggetti istituzionali daranno regole chiare e trasparenti alla filiera produttiva, i vari soggetti che la compongono saranno invogliati ad investire per produrre meglio ed al costo più basso i farmaci biologici e biosimilari. l'A.I.F.A. ha già redatto il proprio *position paper* sui biosimilari, occorre ora che l'esempio venga seguito anche ai vari livelli istituzionali, in particolare dalle Regioni le quali dovrebbero, meglio se in maniera più simile possibile fra loro, attuare forme di regolazione specifica, favorendone: la prescrizione per il trattamento con biosimilari per i pazienti *naïve*; l'inserimento fra gli obiettivi delle Aziende del S.S.N. del loro utilizzo; la disponibilità di specifici documenti in cui vengano analizzate le maggiori criticità quali la sostituibilità e l'intercambiabilità e suggerite possibili soluzioni; le forme di acquisto che consentano di ottenere la massima riduzione nella spesa per farmaci; delle campagne di comunicazione di sensibilizzazione; il controllo sulla gestione dei pazienti che utilizzano farmaci biotecnologici (sia *originator*, sia biosimilari), tenuto conto che già i farmaci biotecnologici sono inclusi nei registri dei farmaci sottoposti a monitoraggio (registri *on-line* o meno) che consente di verificare l'uso appropriato, le eventuali reazioni avverse nei pazienti e le modalità prescrittive. In definitiva la trasparenza, la razionalità e la linearità delle decisioni da parte dei soggetti pubblici determinerà atteggiamenti maggiormente collaborativi.

Ulteriore elemento che consente di agevolare l'introduzione dei farmaci biosimilari è stabilire delle modalità di regolamentazione degli acquisti che agevolino la concorrenza. Se è condiviso il principio di equivalenza terapeutica, le gare dovrebbero essere bandite in un unico lotto che comprenda l'*originator* ed il suo/i suoi biosimilare/i, così come riconosciuto dalla sentenza 3197/2014 del Consiglio di Stato. D'altronde se è riconosciuto che sia l'E.M.A. a stabilire la sostanziale sovrapposibilità del biosimilare con il suo *originator*, non dovrebbe essere necessario alcun ulteriore documento tecnico a supporto della scelta di bandire le gare a lotto unico, anche se forse

sarebbe opportuno aggiungere una valutazione sulla tecnologia (HTA) o, in alternativa, l'adozione di mini-HTA o analisi di costo-minimizzazione (CMA).

Di fatto, se anche non possano applicarsi i concetti di risparmio nella stessa misura ed intensità dei farmaci equivalenti, la presenza di più competitori consente non solo una maggiore possibilità di scelta nella prescrizione, ma anche una pressione sul lato del prezzo, ottenendo, grazie allo spostamento della spesa da farmaci biologici *originator* a farmaci biosimilari, non solo un risparmio della spesa farmaceutica ma anche la possibilità di allargare le possibilità di accesso alle cure mediante farmaci biologici anche ad altri cittadini. Il biosimilare avrà, comunque, inizialmente un prezzo inferiore rispetto all'*originator* e va ricordato che l'A.I.F.A., sulla base delle valutazioni della Commissione consultiva tecnico-scientifica e del Comitato prezzi e rimborso, provvede ad una revisione straordinaria del Prontuario farmaceutico nazionale sulla base del criterio costo-beneficio ed efficacia terapeutica, prevedendo anche dei prezzi di riferimento per categorie terapeutiche omogenee⁴².

2.1.2 IMPATTO SUL S.S.N.

Come già accennato, a causa degli alti costi di sperimentazione, sviluppo e produzione del farmaco biologico, questi medicinali risultano al termine del processo produttivo particolarmente onerosi per il S.S.N.

In un quadro siffatto i medicinali biosimilari possono rappresentare un fattore di minore costo per il S.S.N. ed offrire l'opportunità di garantire l'accesso ai farmaci biologici ad un maggior numero di pazienti.

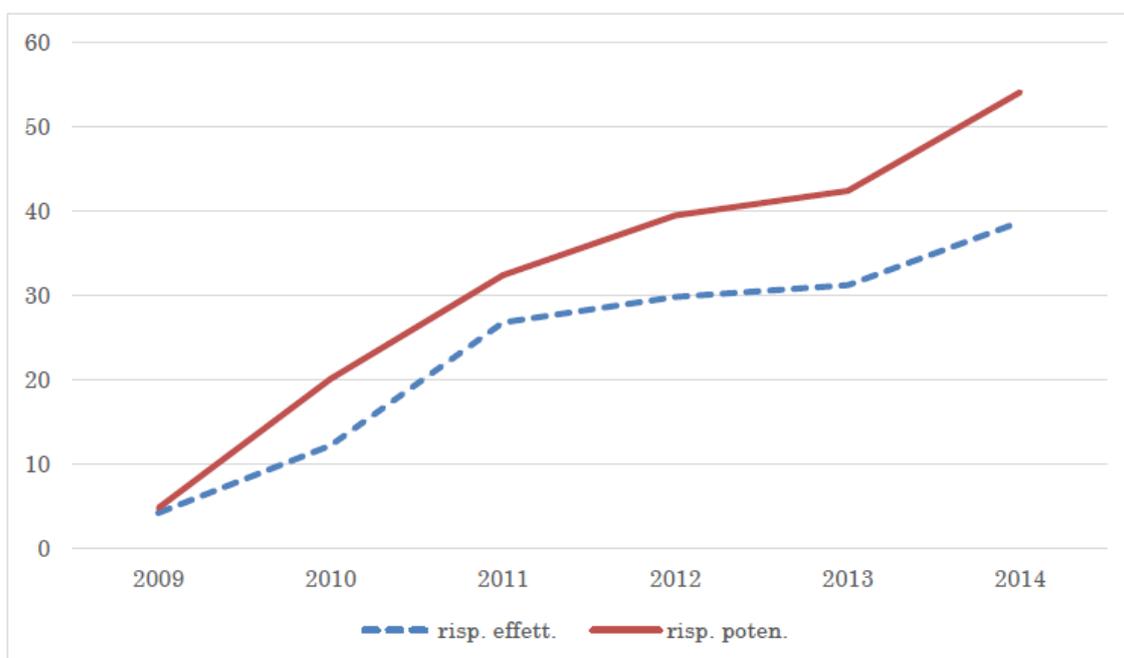
La commercializzazione dei biosimilari può contribuire a migliorare l'accesso ai farmaci in due modi: in primo luogo i biosimilari possono innescare meccanismi di competitività sul prezzo, avendo comunque per definizione un costo inferiore; in secondo luogo, i risparmi generati

⁴² L. 190/2014, art. 1, co. 585

dall'utilizzo dei biosimilari possono contribuire al finanziamento di nuovi farmaci maggiormente innovativi.

Sulla base di dati A.I.F.A., Federsanità e A.N.C.I. hanno effettuato delle simulazioni per quanto riguarda i potenziali risparmi dovuti allo *switch* da quota di farmaci *originator* a quota di farmaci biosimilari. Nel 2011, ad esempio, il risparmio è stato del 26,8%, contro il 4% del 2009. Nella figura che segue sulle ordinate vi è il risparmio effettivo e potenziale sulla spesa complessiva per i mercati in cui sono presenti i farmaci biosimilari (epoietina, fattori della crescita, somatropina).

Risparmio effettivo e risparmio potenziale con un *switch* da farmaco *originator* a farmaco biosimilare



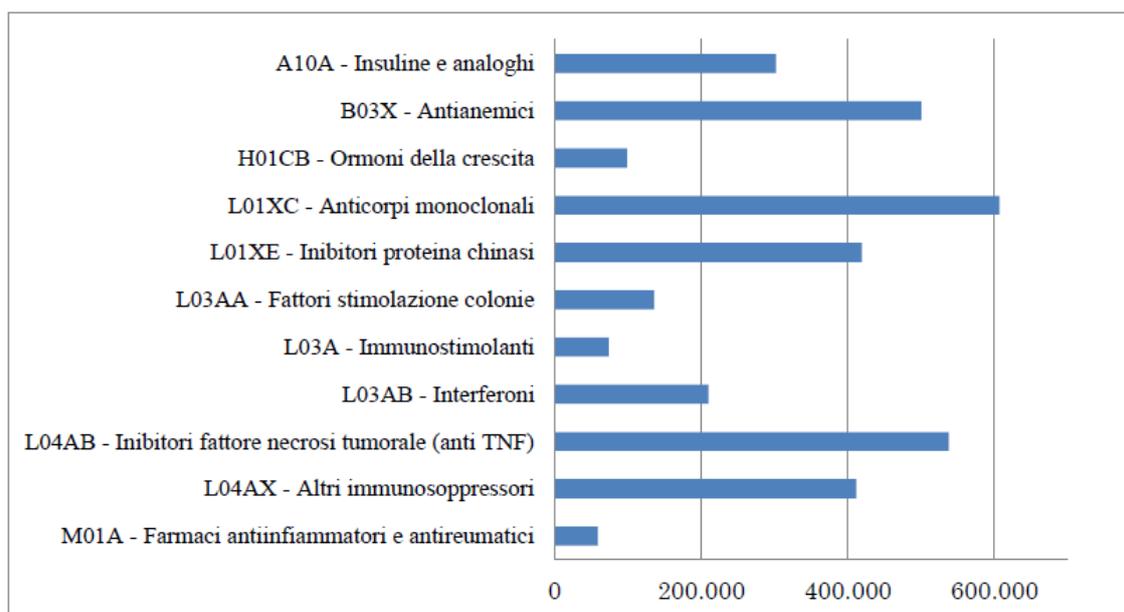
L'A.I.F.A. sin dall'introduzione dei farmaci biosimilari ne auspica lo sviluppo, indispensabile, al fine di attuare quel mercato concorrenziale necessario ad abbassare i prezzi e contenere la spesa sanitaria.

Tale auspicio è facilmente comprensibile se si considera che la riduzione dei costi per il servizio sanitario sarebbe di diversi milioni di euro all'anno. Tuttavia, la riduzione dei costi non costituisce certo l'unico elemento di

sponsorizzazione dei farmaci biosimilari, infatti, l'economicità di questi ultimi consente l'ampliamento del numero di pazienti che è possibile trattare con lo stesso budget, nonché il finanziamento di altri trattamenti e lo sviluppo dell'innovazione⁴³.

In Italia la procedura di definizione del prezzo e della rimborsabilità dei farmaci è regolata da una negoziazione fra A.I.F.A. e il produttore. Pertanto, le procedure di prezzo e rimborso dei farmaci biologici e biosimilari sono le medesime dei farmaci micromolecolari per i generici, la negoziazione del prezzo deve garantire una riduzione di almeno il 20% rispetto al prezzo del farmaco originatore, questo è stato applicato per analogia anche per i biosimilari⁴⁴.

Fatturato farmaci biologici in Italia per categoria ATC (dati 2012)⁴⁵



⁴³ A.I.F.A., *Indagine conoscitiva sulla sostenibilità del SSN: ulteriori approfondimenti*, Audizione Commissione Sanità Senato, 2013.

⁴⁴ Va ricordata la recente L. 125/2015, *conversione in legge, con modificazioni, del decreto-legge 19 giugno 2015, n. 78, recante disposizioni urgenti in materia di enti territoriali*, pubblicata sulla GU Serie Generale n. 188 del 14-8-2015 - Suppl. Ordinario n. 49, all'art. 1, co. 9ter rafforza lo strumento di governo della spesa per farmaci. In quest'ambito alla scadenza del brevetto sul principio attivo di un medicinale biotecnologico e in assenza dell'avvio di una concomitante procedura di contrattazione del prezzo relativa ad un medicinale biosimilare o terapeuticamente assimilabile, l'Agenzia avvia una nuova procedura di contrattazione del prezzo, ai sensi del comma 33, con il titolare dell'autorizzazione in commercio del medesimo medicinale biotecnologico al fine di ridurre il prezzo di rimborso da parte del Servizio sanitario nazionale.

⁴⁵ A.I.F.A., *Indagine conoscitiva sulla sostenibilità del SSN: ulteriori approfondimenti*, Audizione Commissione Sanità Senato, 2013.

L'intuizione che i farmaci biosimilari entrando nel mercato possano condurre anche a una riduzione dei prezzi viene confermata da uno studio della relazione fra mercato e presenza di competitori biosimilari.

In Italia, nei 3 mercati in esame (HGH, Epo, G-CSF), l'effetto dell'introduzione dei biosimilari nel periodo 2006-2013 ha portato ad una riduzione del prezzo dei farmaci rispettivamente del 9% (HGH), del 12% (EPO) e del 25% (G-CSF)⁴⁶, valori questi che per diversi motivi si pongono su un livello inferiore rispetto ad altri Paesi UE.

Tuttavia, questo è solo la punta dell'*iceberg*, se solo si pensi che nel 2017 i farmaci a brevetto scaduto hanno costituito il 59,0% della spesa e il 79,4% dei consumi in regime di assistenza convenzionata. I farmaci equivalenti, ossia i medicinali a base di principi attivi con brevetto scaduto, ad esclusione di quelli che hanno goduto di copertura brevettuale, hanno rappresentato il 15,2% della spesa e il 27,7% dei consumi.

La spesa dei farmaci a brevetto scaduto è maggiormente concentrata nelle categorie dei farmaci cardiovascolari e dell'apparato muscolo scheletrico, dove incide rispettivamente per il 61,4% e il 47,3% in regime di assistenza convenzionata.

2.1.3 REALTÀ REGIONALI.

Nel nostro paese, come spesso accade soprattutto per l'assistenza medica, vi sono grandi differenze fra Regione e Regione.

L'Emilia Romagna è la Regione con la maggiore incidenza della spesa per farmaci a brevetto scaduto sulla spesa farmaceutica convenzionata regionale (63,5%), seguita dall'Umbria (63,3%) e dal Molise (61,6%) e, al contrario, la

⁴⁶ Tali valori si riferiscono a valori medi nazionali. E' probabile che all'interno di singole Regioni ci siano variazioni anche di entità considerevole. IMS Institute for Healthcare Informatics, *Assessing biosimilar uptake and competition in European Markets*, 2014.

Lombardia (54,8%), l'Abruzzo (56,4%) e la Sardegna (56,8%) sono quelle nelle quali è stato registrato il livello di spesa più basso.

Le Regioni con la più elevata incidenza del consumo di farmaci a brevetto scaduto nell'anno 2017 sono state l'Umbria (81,8%), l'Emilia Romagna (81,7%), la Sicilia (80,8%) e la Provincia Autonoma di Trento (80,6%), mentre l'Abruzzo (77,7%), la Basilicata (78,1%) e a pari merito la Sardegna e la Valle D'Aosta (78,2%) sono quelle nelle quali è stato registrato il consumo più basso.

Le Regioni Calabria, Basilicata e Campania hanno mostrato le più alte percentuali di spesa 2017 per i farmaci che hanno goduto della copertura brevettuale (rispettivamente 84,2%, 83,4% e 83,0%), mentre la Provincia Autonoma di Trento, la Lombardia e la Provincia Autonoma di Bolzano hanno evidenziato la più alta incidenza di spesa per i farmaci equivalenti (rispettivamente 39,7%, 37,2% e 32,9%).

I dati del 2017 hanno confermato l'incremento nell'impiego di tutti i farmaci biosimilari disponibili in commercio già da diversi anni, come, ad esempio, delle epoetine (+65,1%), della somatropina (+101,8%) e dei fattori della crescita (+34,8%), rispetto al 2016, che ha contribuito alla riduzione della spesa, rispettivamente, del -8,0%, del -4,4% e -6,9%.

Si evidenzia, inoltre, il trend positivo iniziato nell'anno precedente e relativo all'impiego in terapia dei biosimilari dell'infliximab e dell'etanercept. Inoltre, nel 2017 sono stati commercializzati per la prima volta i farmaci biosimilari del rituximab.

Infine, nel 2017 è stata evidenziata un'ampia variabilità regionale nell'impiego dei farmaci biosimilari (Rapporto SMED 2017).

**Biosimilari, erogazione attraverso le strutture pubbliche
e prescrizione territoriale SSN 2017⁴⁷**

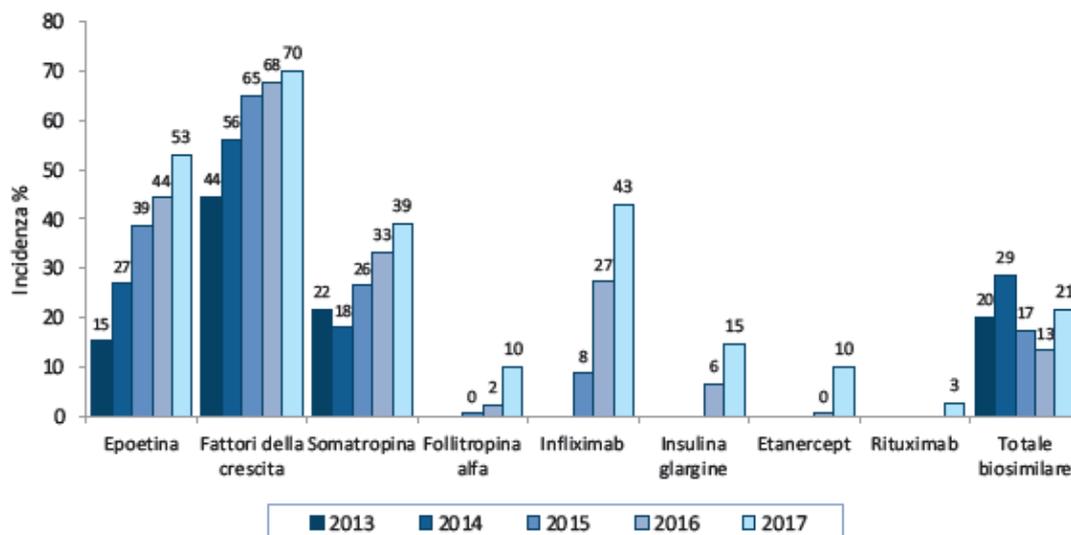
Gruppo Sottogruppo	Spesa pro capite	Inc %	Δ % 17-16	DDD/1000 ab die	Inc %	Δ % 17-16
Epoetina	3,66		-8,0	3,2		14,4
Originator ¹	0,89	24,4	-17,5	0,7	20,6	-15,5
Biosimilari ²	1,01	27,7	18,1	1,7	51,4	65,1
Altre epoetine ³	1,75	48,0	-13,9	0,9	28,1	-12,2
Fattori della crescita	0,95		-6,9	0,1		6,8
Originator ⁴	0,06	6,2	-19,6	0,0	2,2	-26,0
Biosimilari ⁵	0,14	14,3	-11,1	0,0	38,7	34,8
Altri fattori della crescita ⁶	0,75	79,5	-4,9	0,1	59,1	-4,6
Somatropina	1,46		-4,4	0,3		5,5
Originator ⁷	0,28	19,2	-0,2	0,0	16,0	-2,7
Biosimilari ⁸	0,18	12,3	27,3	0,1	18,0	>100
Altra somatropina ⁹	1,00	68,5	-9,6	0,2	66,0	-5,0
Insulina glargine	2,86		-4,1	6,2		5,2
Originator ¹⁰	1,38	48,4	-19,7	3,4	55,2	-11,2
Biosimilari ¹¹	0,24	8,3	>100	0,7	10,5	>100
Altra insulina glargine ¹²	0,15	5,3	>100	0,4	5,7	>100
Altra insulina long acting ¹³	1,09	38,0	-4,7	1,8	28,5	2,9
Follitropina alfa	1,12		-10,7	0,1		-5,2
Originator ¹⁴	0,48	43,1	-28,4	0,1	38,5	-21,8
Biosimilari ¹⁵	0,05	4,8	>100	0,0	5,4	>100
Altra Follitropina ¹⁶	0,58	52,2	3,2	0,1	56,0	2,4
Anti TNFα	10,94		2,4	1,1		6,8
Originator Etanercept ¹⁷	2,72	24,9	-14,2	0,2	21,7	-10,3
Biosimilari Etanercept ¹⁸	0,30	2,8	>100	0,0	3,1	>100
Originator Infliximab ¹⁹	0,86	7,9	-23,6	0,1	11,8	-24,2
Biosimilari Infliximab ²⁰	0,64	5,9	52,0	0,2	14,7	68,0
Altri AntiTNFα ²¹	6,41	58,6	7,7	0,6	48,7	8,2
Rituximab	3,07		-1,8	0,6		6,7
Originator ²²	2,99	97,4	-4,3	0,5	97,1	3,6
Biosimilari ²³	0,08	2,6		0,0	2,9	

¹ Eporex*; ² Binocrit*; Retacrit*; ³ Aranesp*, Eporatio*, Mircera*, Neorecormon*; ⁴ Granulokine*;
⁵ Accofil*, Nivestim*, Tevagrastim*, Zarzio*; ⁶ Neulasta*, Myelostim*, Lonquex*, Granocyte*; ⁷ Genotropin*;
⁸ Omnitrope*; ⁹ Humatrope*, Norditropin*, Nutropinaq*, Saizen*, Zomacton*; ¹⁰ Lantus*; ¹¹ Abasaglar*;
¹² Toujeo*; ¹³ Tresiba*, Levemir*; ¹⁴ Gonal-F*; ¹⁵ Ovaleap*, Bemfola*; ¹⁶ Meriofert*, Puregon*, Elonva*,
Pergoveris*, Fostimon*, Meropur*; ¹⁷ Enbrel*; ¹⁸ Benepali*; ¹⁹ Remicade*; ²⁰ Inflectra*, Remsina*;
²¹ Humira*, Cimzia*, Simponi*; ²² Mabthera*; ²³ Truxima*

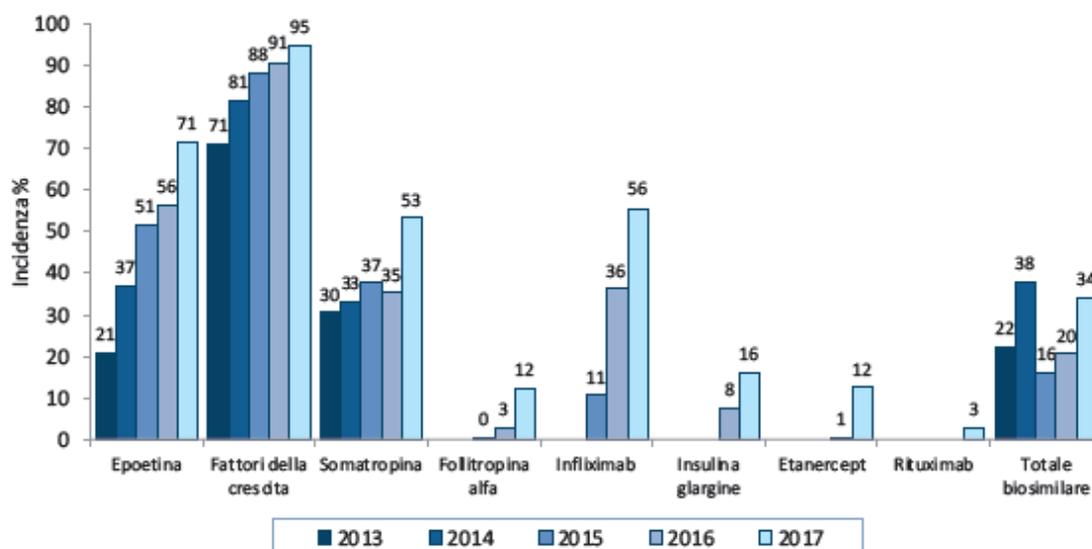
Nota: il biosimilare del rituximab è stato commercializzato a partire da Settembre 2017

⁴⁷ Rapport Osmed per l'anno 2017, pubblicato nel luglio 2018.

**Incidenza (%) dei farmaci biosimilari sulla spesa dei farmaci biosimilari e del
farmaco originator: 2013-2017⁴⁸**



**Incidenza (%) dei farmaci biosimilari sui consumi dei farmaci biosimilari e del
farmaco originator: 2013-2017⁴⁹**



⁴⁸ Rapporto Osmed per l'anno 2017, pubblicato nel luglio 2018.

⁴⁹ Rapporto Osmed per l'anno 2017, pubblicato nel luglio 2018.

**Biosimilari, erogazione attraverso le strutture pubbliche e prescrizione
territoriale SSN 2017: confronto biosimilare versus il farmaco *originator*⁵⁰**

Gruppo Sottogruppo	Spesa pro capite	Inc %	Δ % 17-16	DDD/1000 ab die	Inc %	Δ % 17-16
Epoetina	1,90		-1,7	2,31		29,7
Originator ¹	0,89	46,9	-17,5	0,66	28,6	-15,5
Biosimilari ²	1,01	53,1	18,1	1,65	71,4	65,1
Fattori della crescita	0,19		-13,8	0,04		29,1
Originator ³	0,06	30,0	-19,6	0,00	5,4	-26,0
Biosimilari ⁴	0,14	70,0	-11,1	0,04	94,6	34,8
Somatropina	0,46		9,0	0,09		34,1
Originator ⁵	0,28	61,0	-0,2	0,04	47,0	-2,7
Biosimilari ⁶	0,18	39,0	27,3	0,05	53,0	>100
Follitropina alfa	1,62		-11,9	4,09		-2,4
Originator ⁷	1,38	85,3	-19,7	3,44	84,0	-11,2
Biosimilari ⁸	0,24	14,7	>100	0,65	16,0	>100
Insulina glargine	0,54		-22,2	0,06		-13,3
Originator ⁹	0,48	90,0	-28,4	0,05	87,7	-21,8
Biosimilari ¹⁰	0,05	10,0	>100	0,01	12,3	>100
Etanercept	3,02		-5,0	0,28		1,9
Originator ¹¹	2,72	90,0	-14,2	0,24	87,6	-10,3
Biosimilari ¹²	0,30	10,0	>100	0,03	12,4	>100
Infliximab	1,50		-3,0	0,30		9,1
Originator ¹³	0,86	57,3	-23,6	0,13	44,4	-24,2
Biosimilari ¹⁴	0,64	42,7	52,0	0,17	55,6	68,0
Rituximab	3,07		-1,8	0,55		6,7
Originator ¹⁵	2,99	97,4	-4,3	0,54	97,1	3,6
Biosimilari ¹⁶	0,08	2,6	-	0,02	2,9	-

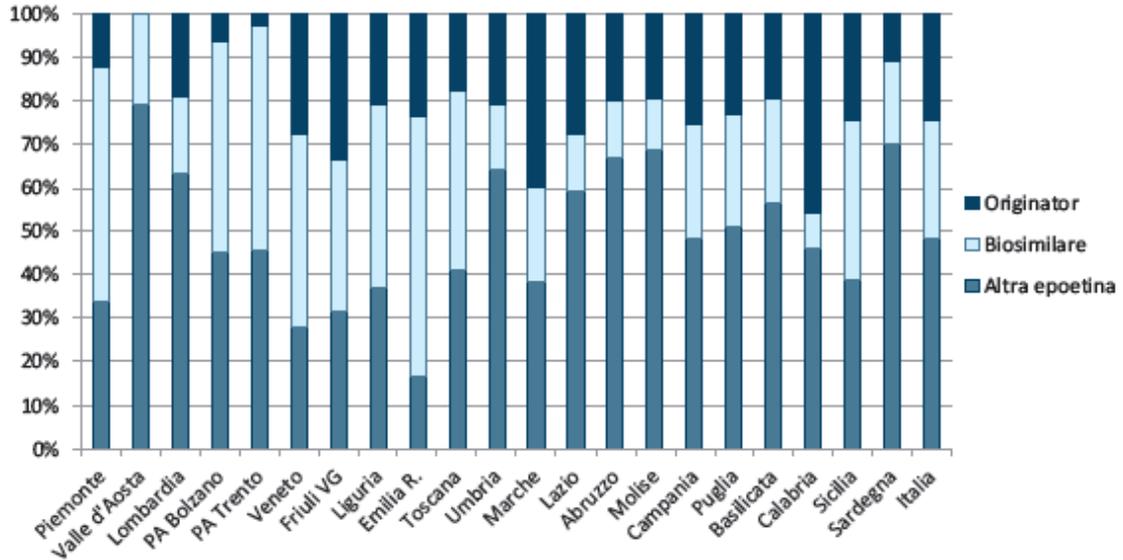
*il farmaco utilizzato come confronto nello studio clinico

¹ Eprex®; ² Binocrit®, Retacrit®; ³ Granulokine®; ⁴ Accofil®, Nivestim®, Tevagrastim®, Zarzio®; ⁵ Genotropin®; ⁶ Omnitrope®; ⁷ Gonal-F®; ⁸ Ovaleap®, Bemfola®; ⁹ Lantus; ¹⁰ Abasaglar; ¹¹ Enbrel® ¹² Benepali® ¹³ Remicade® ¹⁴ Inflectra® Remsima®; ¹⁵ Mabthera; ¹⁶ Truxima®

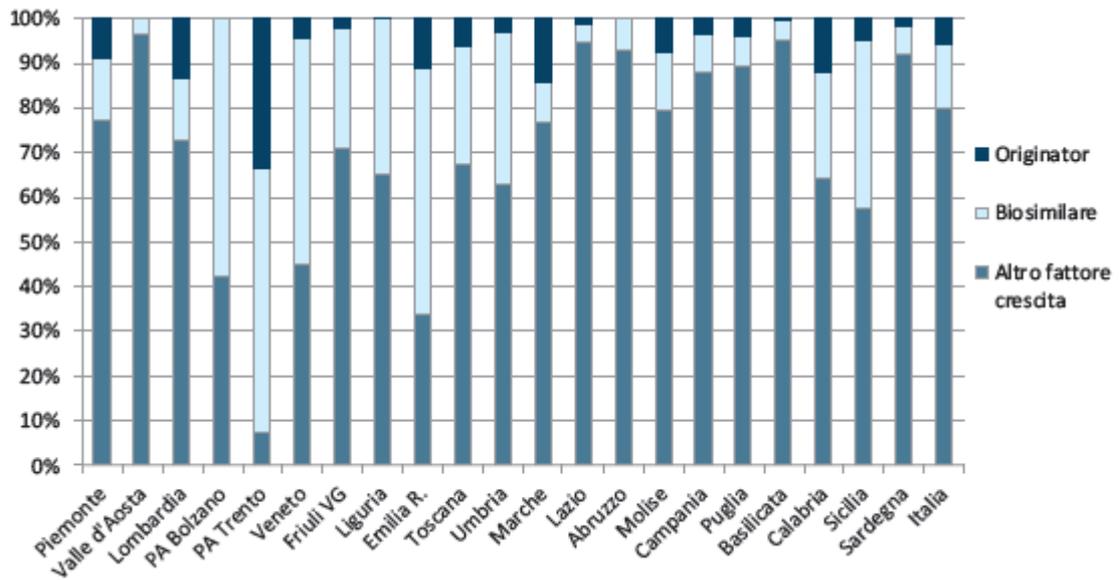
Nota: il biosimilare del rituximab è stato commercializzato a partire da Settembre 2017

⁵⁰ Rapport Osmed per l'anno 2017, pubblicato nel luglio 2018.

Variabilità regionale nell'incidenza (%) della spesa dei farmaci biosimilari
dell'epoetina: anno 2017⁵¹



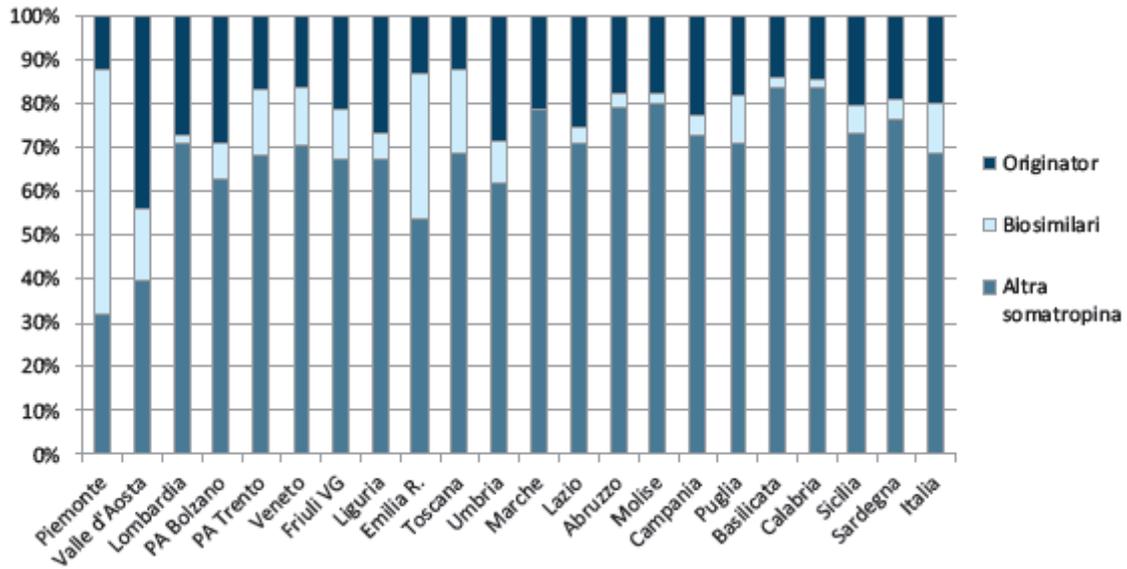
Variabilità regionale nell'incidenza (%) della spesa dei farmaci biosimilari dei
fattori della crescita: anno 2017⁵²



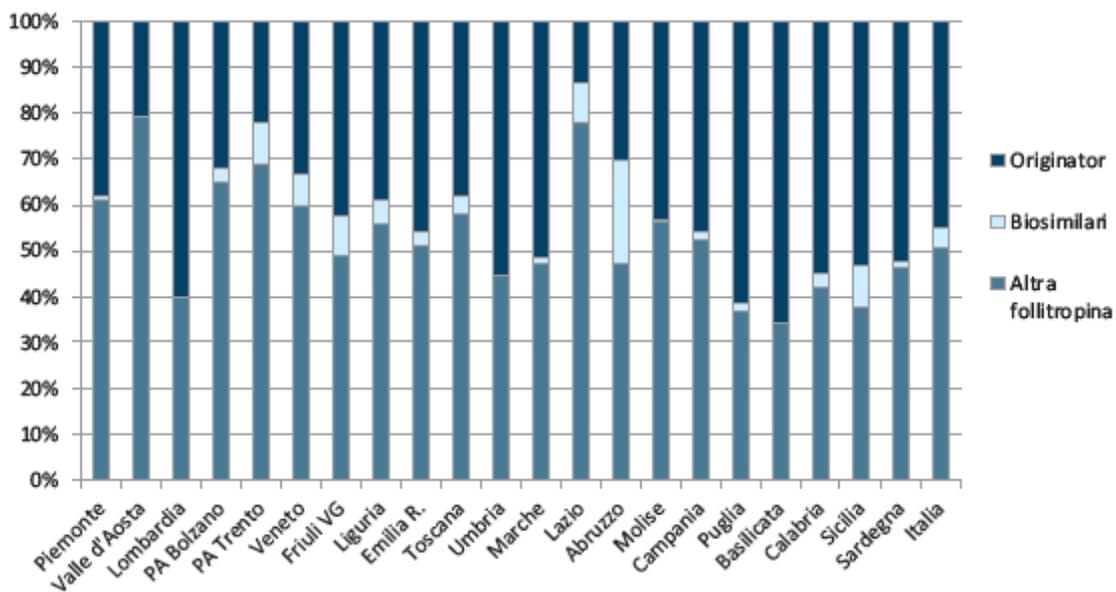
⁵¹ Rapporto Osmed per l'anno 2017, pubblicato nel luglio 2018.

⁵² Rapporto Osmed per l'anno 2017, pubblicato nel luglio 2018.

Variabilità regionale nell'incidenza (%) della spesa dei farmaci biosimilari
della somatropina: anno 2017⁵³



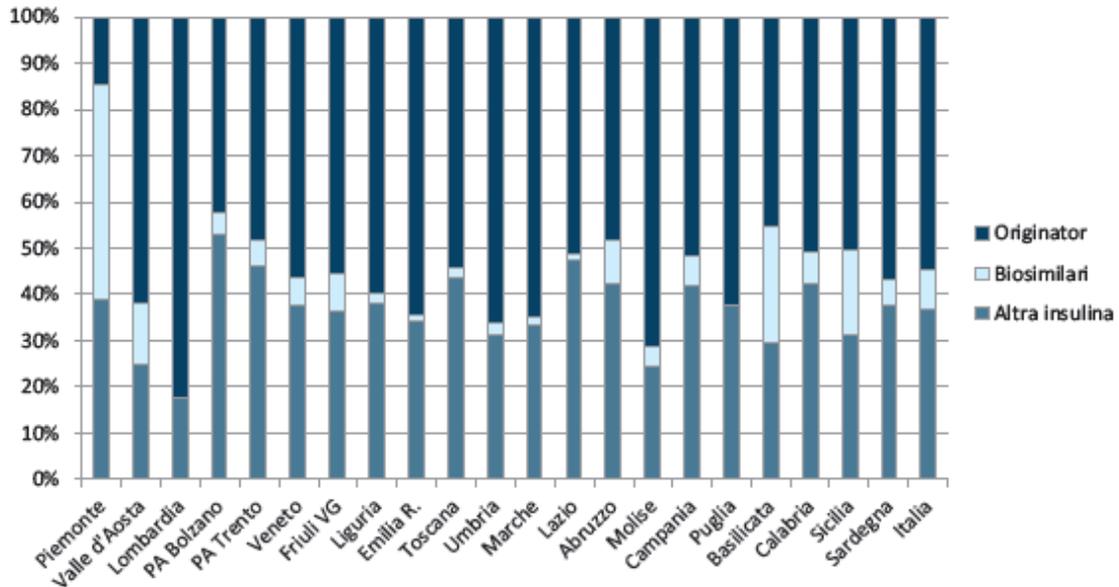
Variabilità regionale nell'incidenza (%) della spesa dei farmaci biosimilari
della follitropina alfa: anno 2017⁵⁴



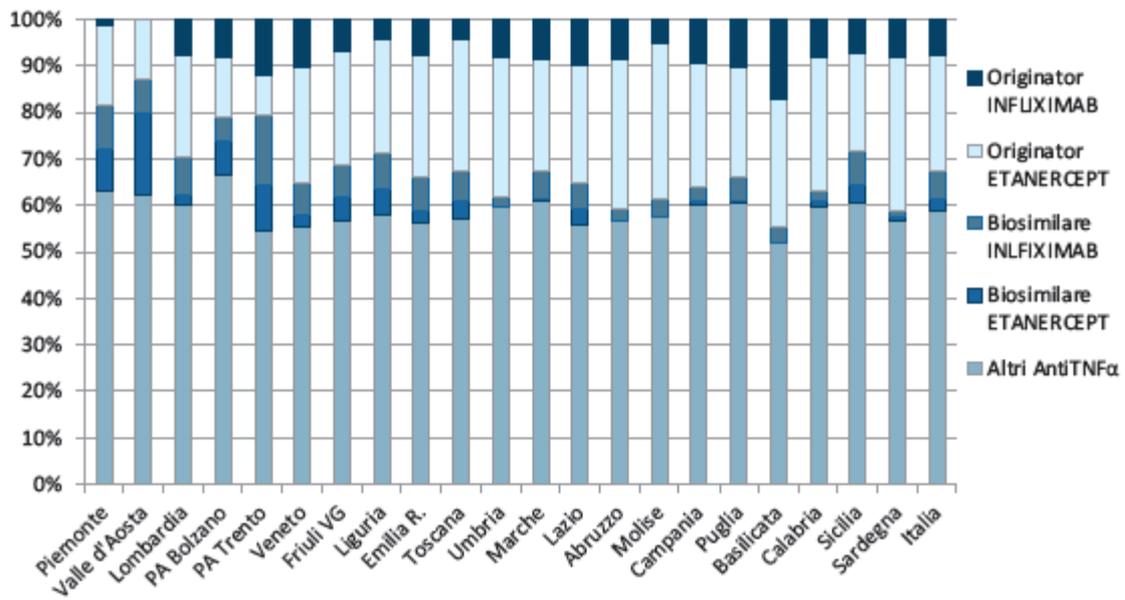
⁵³ Rapporto Osmed per l'anno 2017, pubblicato nel luglio 2018.

⁵⁴ Rapporto Osmed per l'anno 2017, pubblicato nel luglio 2018.

Variabilità regionale nell'incidenza (%) della spesa dei farmaci biosimilari
dell'insulina glargine: anno 2017⁵⁵



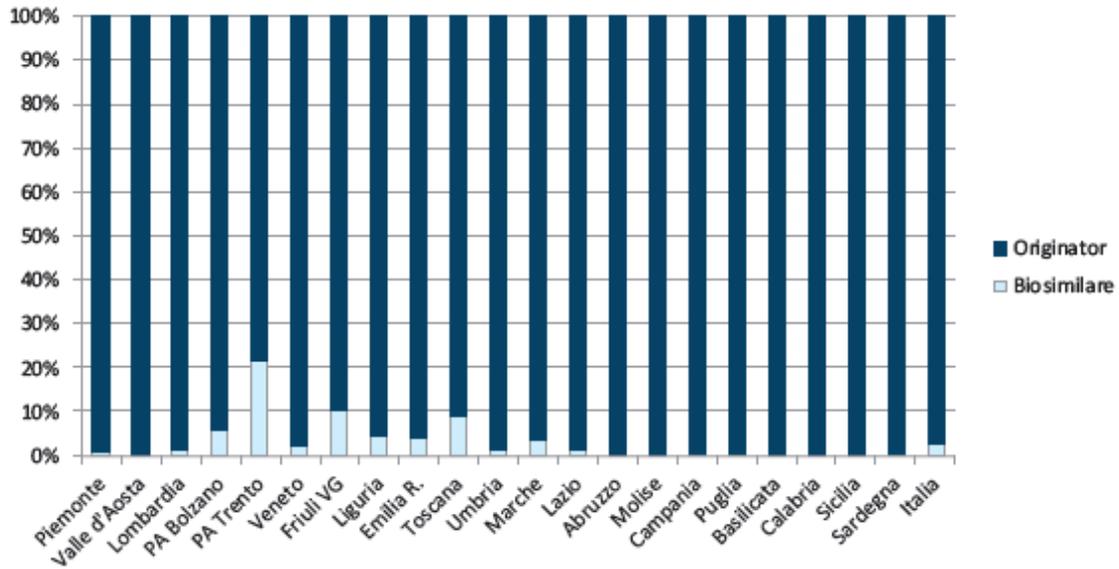
Variabilità regionale nell'incidenza (%) della spesa dei farmaci biosimilari di
infliximab ed etanercept: anno 2017⁵⁶



⁵⁵ Rapporto Osmed per l'anno 2017, pubblicato nel luglio 2018.

⁵⁶ Rapporto Osmed per l'anno 2017, pubblicato nel luglio 2018.

Variabilità regionale nell'incidenza (%) della spesa dei farmaci biosimilari del
rituximab: anno 2017⁵⁷



Variazione del prezzo medio dei farmaci nei mercati di HGH, EPO e G-CSF dal 2006 al 2013
(delta%)⁵⁸

Paese	mrkt. HGH	mrkt. EPO	mrkt. G-CSF
Austria	-5%	-36%	-42%
Francia	-9%	-33%	-22%
Germania	+6%	-55%	-28%
Italia	-9%	-12%	-25%
Spagna	-19%	-22%	-40%
Svezia	-18%	-13%	-46%
UK	-16%	-25%	-14%

⁵⁷ Rapport Osmed per l'anno 2017, pubblicato nel luglio 2018.

⁵⁸ IMS Institute for Healthcare Informatics, *Assessing biosimilar uptake and competition in European Markets*, 2014.

In generale, diversi economisti sostengono che nel mercato dei farmaci (e in generale nei mercati della salute) la dimensione stessa del mercato influenza il prezzo: ossia laddove il mercato assume dimensioni considerevoli si può ragionevolmente ipotizzare che il prezzo assuma una maggiore elasticità rispetto alla domanda.

Nel 2014 il mercato globale dei biosimilari rappresentava il 29% del mercato dei biologici per un valore di 159 mld di \$⁵⁹.

Pertanto, appare rilevante comprendere nella realtà europea quali sono le quote di mercato, e le potenzialità, dei farmaci biologici e biosimilari.

Quote di mercato dei farmaci biosimilari in alcuni mercati europei (anno 2013) (valori in %)⁶⁰

Paese	mrkt. HGH	mrkt. EPO	mrkt. G-CSF
Austria	12	27	80
Francia	12	16	35
Germania	9	53	51
Italia	8	20	53
Spagna	19	28	73
Svezia	18	53	91
UK	5	20	73

E' evidente che le diverse percentuali per tipo di mercato (HGH, EPO, G-CSF) dipendono dallo sviluppo degli stessi (ad esempio, il mercato dei fattori stimolanti le colonie granulocitarie, G-CSF, è un mercato a maggiore "anzianità" e pertanto i biosimilari sono cresciuti maggiormente).

In Italia, come osservato nelle tabelle precedenti, il mercato dei biosimilari è in forte sviluppo.

Come osservato dalle tabelle e figure riportate, l'impatto dei medicinali biologici sulla spesa sanitaria è aumentato nel corso degli anni e la gestione del loro utilizzo è diventata sempre più importante per i soggetti responsabili dell'assistenza farmaceutica.

⁵⁹ Sackman J, Kuchenreuther M, *The Bullish Outlook for Biosimilars*, in Biopharm international, 2015 vol. 28:2.

⁶⁰ IMS Institute for Healthcare Informatics, *Assessing biosimilar uptake and competition in European Markets*, 2014.

I medicinali biosimilari, in conclusione, rappresentano un'alternativa meno costosa ai medicinali biologici esistenti, a parità di efficacia e sicurezza, e stimolano la concorrenza.

Riguardo al tema dei vantaggi della concorrenza, vi sono differenti approcci in merito alla contendibilità del mercato, ossia la possibilità di accesso da parte di nuovi produttori. Un vincolo alla contendibilità è rappresentato dalla sostituibilità tra il medicinale biosimilare ed il suo medicinale di riferimento.

L'E.M.A. delega al Paese membro la valutazione se prevedere o meno la sostituibilità a livello di farmacia.

In Germania, a partire dall'ottobre 2011, i farmacisti ospedalieri, all'interno della sostituzione *aut idem*, possono sostituire un prodotto biologico con un altro.

In Italia, invece, solo il medico specialista può eventualmente prescrivere la sostituzione e va ricordato che in moltissimi casi, questi farmaci sono erogati da centri prescrittori, pertanto sono solo gli specialisti di tali centri a poter disporre i passaggi da un farmaco ad un altro.

Nel corso del 2013 e del 2014 sono stati registrati notevoli miglioramenti rispetto all'anno precedente; infatti, è stato osservato per tutti i biosimilari un incremento nei consumi, soprattutto per i biosimilari del filgrastim (+38,4% rispetto al 2012), consentendo di ottenere delle riduzioni nella spesa. Le più importanti riduzioni sono state ottenute nell'ambito delle epoetine, per le quali è stato registrato un decremento della spesa del -16,6% rispetto al 2012.

Secondo diverse la progressiva introduzione in diverse aree terapeutiche dei farmaci biotecnologici biosimilari nei prossimi 10 anni nel nostro paese, genererebbe risparmi per il SSN pari a 200 milioni di euro annui nel 2015 per raggiungere i 500 milioni di euro annui nel 2020. Complessivamente, le aziende sanitarie risparmierebbero il 3-4% sulla spesa complessiva per i farmaci.

Biosimilari, erogazione attraverso le strutture pubbliche e prescrizione territoriale SSN nel 2013 e 2014⁶¹

	spesa lorda procapite		Δ% della spesa lorda procapite	
	2013	2014	2013/2012	2014/2013
Totale epoetina	4,9	2,2	-16,6	6,1
originator	1,7	1,6	-18,6	-8,4
biosimilari	0,3	0,6	-1,8	86,3
altri con brevetto	2,8		-16,8	
Totale somatropina	1,7	0,4	-7,7	29,9
originator	0,3	0,3	-6,4	36,3
biosimilari	0,1	0,1	5,0	6,5
altri con brevetto	1,3		-8,8	
Totale G-CSH	1,6	0,4	-15,5	-3,1
originator	0,2	0,2	-26,5	-23,3
biosimilari	0,2	0,2	-17,0	22,1
altri con brevetto	1,2		-13,1	

2.2. PROCEDURE DI APPROVAZIONE E.M.A.

Il concetto di “medicinale biologico e simile” fu introdotto nella legislazione europea nel 2003 ed ulteriormente sviluppato negli anni successivi⁶².

Come accennato il processo registrativo dei farmaci biosimilari ha lo scopo di dimostrare la similarità (*similarity throughout*) rispetto all'*originator*, attraverso studi condotti in modo tale da individuare le eventuali differenze tra il biosimilare e il prodotto di riferimento ed assicurare che queste non si traducano in differenze cliniche rilevanti, in termini di sicurezza ed efficacia, tra i due prodotti. Tale processo si chiama “esercizio di comparabilità”. Ne deriva che un biosimilare ed il suo prodotto di riferimento, essendo ottenuti mediante modalità differenti, non sono identici, ma essenzialmente simili in termini di qualità, sicurezza ed efficacia⁶³.

⁶¹ A.I.F.A., OssMed, L'uso dei farmaci in Italia. Rapporto nazionale 2013.

⁶² Direttiva 2001/83/CE, Direttiva 2003/63/CE, Direttiva 2004/27/CE.

⁶³ “...a similar biological product, also known as “biosimilar”, is a product which is similar to a biological medicine that has already been authorised, the so-called “reference medicinal product”. E.M.A., E.M.A. Procedural advice for users of the Centralised Procedures for Similar Biological Medicinal Products applications – Questions & Answers, 2015.

Il processo di comparabilità (“esercizio di comparabilità”) avviene *step by step* ed inizia valutando la qualità (comparabilità fisico-chimica e biofarmaceutica)⁶⁴, prosegue con la valutazione della comparabilità non-clinica⁶⁵ (studi non clinici comparativi) e termina con la comparabilità clinica⁶⁶ (studi clinici comparativi). Attraverso la comparabilità si effettuano analisi e valutazioni dell’efficacia e della sicurezza, includendo gli studi sulla immunogenicità. I requisiti esatti di tali esercizi sono stabiliti dall’E.M.A. attraverso una numerosa serie di linee guida. Esistono linee guida generali e linee guida specifiche per le singole classi di farmaci e sono previste tre fasi principali.

Non sono mancate negli anni opinioni contrastanti sul *comparability exercise* da parte della comunità scientifica, anche alla luce del fatto che lo scopo di questo esercizio non è dimostrare efficacia e sicurezza del farmaco biosimilare, ma la comparabilità, in termini di qualità, efficacia e sicurezza, con il farmaco di riferimento.

⁶⁴ Ciò richiede un programma di caratterizzazione approfondita che mette a raffronto gli attributi fisico-chimici e biologici del biosimilare proposto con quelli del suo prodotto di riferimento.

Il programma di sviluppo della qualità può includere un programma di caratterizzazione dettagliato che deve essere svolto per confrontare la qualità chimico-fisica e biologica, compresa la purezza, del potenziale farmaco biosimilare rispetto al prodotto di riferimento. Viene condotto utilizzando un’ampia serie di *test* analitici, dato che nessun *test* effettuato singolarmente è in grado di caratterizzare tutti gli aspetti di un prodotto.

Nel corso della valutazione è possibile la modifica del processo di sviluppo, qualora le analisi evidenziano differenze significative, fino a quando il prodotto generato possiede un profilo corrispondente a quello del prodotto di riferimento

La modificazione continua, ad ogni singolo stadio del processo di sviluppo, in modo che il farmaco biosimilare finale possieda una qualità corrispondente a quella del farmaco di riferimento sulla base di tutti i criteri richiesti dall’E.M.A. al momento della presentazione della documentazione relativa alla valutazione della domanda di AIC.

⁶⁵ Come succede per qualsiasi farmaco biologico, i biosimilari proposti devono essere sottoposti a studi pre-clinici prima di potere condurre trial sugli esseri umani. I dati relativi ai biosimilari sono solitamente ottenuti tramite un programma di *test in vitro*, unitamente a studi di tossicità a dosi ripetute, di farmacocinetica e farmacodinamica in modelli animali. Sono condotti test anche sulla tolleranza locale. Obiettivo di tali studi è quello di confermare ulteriormente la comparabilità o rilevare possibili differenze tra il biosimilare ed il prodotto di riferimento.

⁶⁶ Un biosimilare proposto deve dimostrare di essere clinicamente comparabile al proprio biologico di riferimento in termini di efficacia e sicurezza.

Gli studi richiesti dipendono da ciò che si conosce del farmaco di riferimento e dalle indicazioni terapeutiche che possiede. Per ogni classe di farmaci biologici vengono prodotte specifiche linee guida. Vengono solitamente effettuati studi di farmacocinetica e di farmacodinamica sull’uomo ed infine studi clinici comparativi di fase II e di fase III.

Ai fini di una descrizione particolareggiata delle informazioni cliniche, è necessario tenere conto dei dati di comparabilità esistenti, quali le caratteristiche fisico-chimiche, i saggi di legame al recettore e i risultati dei test su modelli animali. Maggiore è la somiglianza tra un prodotto di riferimento e il suo biosimilare, minore è la quantità di dati di compatibilità clinici richiesti dai regolatori.

L'Unione Europea è stata la prima grande “Regione” ad aver definito e sviluppato un quadro normativo per l'autorizzazione dei prodotti biosimilari. A seguire, negli anni, l'E.M.A. con la collaborazione del C.H.M.P.⁶⁷ e del B.M.W.P.⁶⁸ ha redatto e pubblicato le Linee Guida relative a tutti gli aspetti dello sviluppo, della produzione e dei *test*.

Le prime Linee Guida risalgono infatti al 2005 e comprendono una guida generale nonché altre guide riguardanti la qualità del prodotto e gli aspetti di natura clinica e non clinica. Le Linee Guida si evolvono continuamente nel tempo, con lo scopo di includere tutti gli sviluppi scientifici e tecnologici, oltre all'esperienza accumulata con l'autorizzazione dei precedenti biosimilari della stessa o di altre classi⁶⁹.

In base ai pareri scientifici espressi dall'E.M.A. la Commissione europea rilascia le autorizzazioni alla commercializzazione per questi medicinali, autorizzazione valida in tutti gli Stati Membri dell'UE, essendo di competenza delle singole agenzie regolatorie nazionali solo l'intercambiabilità, la rimborsabilità ed il prezzo del farmaco.

Occorre evidenziare che la legislazione europea non ha introdotto una definizione di medicinale biosimilare, rientrando nella definizione normativa di medicinale biologico, ma ha piuttosto creato la base legale per la creazione del farmaco biosimilare.

Il fondamento giuridico si trova nella direttiva 2004/27/CE che recita: *“quando un medicinale biologico simile a un medicinale biologico di riferimento non soddisfa le condizioni specificate nella definizione di medicinale generico a causa, in particolare, di differenze attinenti alle materie prime o di differenze nei processi di produzione del medicinale biologico e del medicinale biologico di riferimento, il richiedente è tenuto a fornire i risultati delle appropriate prove precliniche o delle sperimentazioni cliniche relative a dette condizioni.”*

⁶⁷ Committee for Medicinal Products for Human Use.

⁶⁸ Biosimilar Medicinal Products Working Party.

⁶⁹ E.M.A., E.M.A. Procedural advice for users of the Centralised Procedures for Similar Biological Medicinal Products applications – Questions & Answers, 2015.

Come richiesto dalla normativa europea, tutti i farmaci autorizzati alla commercializzazione devono presentare una denominazione commerciale che può essere rappresentata da un nome di fantasia (*brand*) oppure dalla denominazione del principio attivo seguita da un marchio o dal nome dell'azienda titolare di A.I.C.

Pertanto, ogni farmaco biologico, inclusi i biosimilari, è chiaramente identificabile attraverso una denominazione univoca formalmente approvata dall'E.M.A. come parte del processo di autorizzazione. La denominazione commerciale approvata, insieme al numero di lotto, è importante per una chiara identificazione del farmaco ai fini del monitoraggio delle reazioni avverse e per raccogliere le informazioni sul farmaco e quindi garantirne la tracciabilità.

Va rilevato che recentemente l'O.M.S. (Organizzazione Mondiale della Sanità) ha proposto un codice di identificazione univoco per tutti i farmaci biologici e anche biosimilari (B.Q., Biological Qualifier) al fine di una corretta tracciabilità del prodotto stesso e quindi di un attento monitoraggio degli aspetti di sicurezza a livello internazionale⁷⁰.

Durante la fase di registrazione di un farmaco biotecnologico – e quindi anche di un biosimilare – viene riservata una maggiore attenzione alle caratterizzazioni del principio attivo in quanto molto più complesso rispetto ai farmaci di origine chimica⁷¹.

L'E.M.A. ha di recente pubblicato la revisione delle Linee Guida in materia di biosimilari. Il principale cambiamento introdotto da questo nuovo orientamento è la possibilità per gli sviluppatori di farmaci di utilizzare un comparatore autorizzato al di fuori dell'E.E.A.⁷² nel corso della sperimentazione clinica per lo sviluppo di un farmaco biosimilare, in modo

⁷⁰ Murphy B, *Debate over naming of biosimilars intensifies ahead of WHO meeting*, in *The Pharmaceutical Journal*, 11/6/2015.

⁷¹ Questo vale per l'*originator* e per il biosimilare. I dati richiesti ai due prodotti sono gli stessi, con l'aggiunta, per il biosimilare, del *comparability exercise*.

⁷² European Economic Area.

tale da facilitarne lo sviluppo globale ed evitare inutili ripetizioni di studi clinici⁷³.

Negli Stati Uniti, i farmaci biosimilari sono denominati anche col termine *follow-on biologics*; le loro valutazioni e registrazioni sono effettuate dalla F.D.A.⁷⁴. La F.D.A. ha emesso nel febbraio 2012 le prime direttive per l'industria farmaceutica, denominate *Draft Guidance*, per lo sviluppo e l'approvazione all'uso e alla commercializzazione dei biosimilari negli Stati Uniti. La F.D.A. definisce “farmaco biosimilare” un biologico altamente simile, o intercambiabile, a un prodotto biologico di riferimento (già approvato negli Stati Uniti dalla stessa F.D.A.), che non presenti differenze cliniche significative in termini di sicurezza, purezza e potenza, malgrado minime differenze dei componenti inattivi⁷⁵.

Il primo farmaco biosimilare approvato negli Stati Uniti risulta essere il filgrastim. Nei documenti oggi prodotti, la F.D.A. non esclude l'intercambiabilità, anche se afferma che per consentirla è necessario presentare studi clinici addizionali (studi di intercambiabilità). In tal caso il medicinale potrà essere sostituito anche senza il parere del medico che ha prescritto il farmaco di riferimento. Va comunque sottolineato che nella pratica non è stata ancora applicata tale normativa.

I concetti di “intercambiabilità” e di “sostituibilità” contengono, pertanto, implicazioni differenti fra E.M.A. e F.D.A. Secondo la F.D.A. l'intercambiabilità implica anche sostituibilità automatica. Nel *Purple Book* vi è l'elenco dei farmaci biologici, compresi eventuali biosimilari e prodotti biologici intercambiabili autorizzati dalla F.D.A. stessa ai sensi del *Public Health Service* (PHS Act). Negli USA al momento della *Market Authorization* (MA)

⁷³ E.M.A., E.M.A. *Procedural advice for users of the Centralised Procedures for Similar Biological Medicinal Products applications – Questions & Answers*, 2015.

⁷⁴ Food and Drugs Administration

⁷⁵ A.I.F.A., <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/fda-approva-primo-farmaco-biosimilare-negli-usa>, marzo 2015.

viene anche definita l'intercambiabilità⁷⁶, mentre L'E.M.A. lascia ai singoli Stati i criteri di definizione della sostituzione, e indirettamente della intercambiabilità, sia essa automatica o meno.

L'E.M.A., in sostanza, individua tre fattispecie: interscambiabilità; sostituibilità e sostituibilità automatica. Ciascuna di queste fattispecie risponde all'appropriatezza della terapia. Ma queste potrebbero generare confusione nel paziente e alimentare una scarsa chiarezza sul farmaco biosimilare (anche alla luce del fatto che il farmaco biosimilare non è come il farmaco equivalente). Appare opportuno che l'applicazione concreta delle 3 fattispecie sia omogenea in tutto il territorio E.M.A.

Tabella 1. Numero di farmaci biosimilari approvati dalle autorità regolatorie (2014)⁷⁷

Paese	numero di farmaci biosimilari approvati ²²
Australia	8
Canada	3
Europa	20
India	3
Giappone	6
America latina	4
Corea del Sud	2
USA	1

2.3. PROCEDURE DI APPROVAZIONE A.I.F.A.

Tornando in Italia, poiché l'E.M.A. lascia all'autorità nazionale la scelta della sostituibilità automatica o meno, l'A.I.F.A. ha chiarito, nel *Position Paper* sui farmaci biosimilari, che gli stessi non possono essere considerati come i farmaci equivalenti e ne ha escluso la sostituibilità automatica, “*proprio perché i*

⁷⁶ FDA, *Purple Book: Lists of Licensed Biological Products with Reference Product Exclusivity and Biosimilarity or Interchangeability Evaluations*, su:

<http://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/HowDrugsareDevelopedandApproved/ApprovalApplications/TherapeuticBiologicApplications/Biosimilars/ucm411418.htm>

⁷⁷ Sackman JE e Kuchenreuther MJ, *The Bullish Outlook for Biosimilars*, in *Biopharm international*, (2015) vol. 28:2

medicinali biologici di riferimento ed i biosimilari sono medicinali simili, ma non identici?; di conseguenza, *“la scelta di trattamento con un farmaco biologico di riferimento o con un biosimilare rimane una decisione clinica affidata al medico specialista prescrittore”*. Aggiunge, tuttavia, l’Ente che in particolare per i soggetti *“naïve”* i farmaci biosimilari sono da preferire, qualora costituiscano un vantaggio economico.

Dunque, il *position paper* dell’A.I.F.A.⁷⁸ sui farmaci biosimilari stabilisce alcuni principi cardine: la scelta di trattamento con un farmaco biologico di riferimento o con un biosimilare rimane una decisione clinica affidata al medico specialista prescrittore e la prescrizione dei biosimilari dovrebbe essere preferita per il trattamento dei soggetti *naïve*.

Un aspetto di grande importanza e che ha suscitato e suscita molte discussioni riguarda proprio la sostituibilità automatica fra i due farmaci. A livello europeo E.M.A., come abbiamo visto, ha espressamente delegato le decisioni sulla sostituibilità fra *originator* e biosimilare alle singole Agenzie nazionali. Ha comunque specificato che, in virtù della loro similitudine ma non uguaglianza, *“la decisione di trattare il paziente con l’uno o con l’altro va presa sulla base del parere di un sanitario qualificato”*.

Nel 2008 e successivamente nel 2013, l’A.I.F.A.⁷⁹ nel suo *position paper* ha affermato che la scelta di utilizzare un farmaco biologico di riferimento o un biosimilare rimane una decisione clinica affidata al medico specialista prescrittore; ha inoltre escluso la possibilità di una sostituzione automatica nei pazienti già in terapia e non ha mai inserito tali farmaci nelle liste di trasparenza rendendo di fatto inattuabile la sostituibilità automatica.

Diversa è invece la situazione per i pazienti di nuova diagnosi (*“drug naïve”*), per i quali A.I.F.A. ne consiglia l’adozione.

⁷⁸ A.I.F.A., *Position paper per i biosimilari*, 2013. Va sottolineato che dal 2014 è stata riaperta la consultazione per l’aggiornamento del *position paper*. E’ previsto a breve un nuovo *position paper* a cura dell’A.I.F.A.

⁷⁹A.I.F.A., *Approfondimento su: farmaci biotecnologici e biosimilari*, in *Bollettino d’informazione sui Farmaci*, XV (3) 2008.

Molte Regioni italiane hanno indicato con grande chiarezza che il biosimilare deve essere la prima scelta per la cura dei pazienti “*naïve*”⁸⁰. Ci sono Regioni che hanno emanato linee guida *ad hoc*, mentre altre come Veneto, Emilia Romagna e Toscana sono entrate ancora di più nello specifico, emanando documenti tecnici di valutazione scientifica dei diversi biosimilari⁸¹.

In considerazione dell'importanza che i medicinali biologici, inclusi i biotecnologici, rivestono per il trattamento di numerose patologie gravi e potenzialmente letali, per molte delle quali in passato non era disponibile alcuna opzione terapeutica efficace, l'Agenzia Italiana del Farmaco (A.I.F.A.) ritiene indispensabile fornire un documento il cui obiettivo è quello di promuovere la conoscenza e l'utilizzo dei biosimilari, fornendo agli operatori sanitari e ai cittadini informazioni autorevoli, chiare, trasparenti, convalidate ed obiettive, relativamente ai seguenti aspetti: Definizione e principali criteri di caratterizzazione dei medicinali biologici e biosimilari; Inquadramento delle normative regolatorie vigenti in E.U. in merito ai medicinali biosimilari; Ruolo dei biosimilari nella sostenibilità economica del servizio sanitario nazionale (S.S.N.).

2.4 VALUTAZIONI H.T.A.

Abbiamo visto che il vantaggio del prodotto biosimilare è quello di generare una maggior disponibilità di scelte e molto probabilmente un prezzo di vendita più basso, ottenendo risparmi finanziari oppure un incremento delle persone in terapia, che, comunque, genera economia di spesa in funzione del minor costo del farmaco biosimilare.

⁸⁰ Casadei G, *Biosimilari e sostituibilità: a che punto siamo?*, in *Giornale Italiano di Farmacoeconomia e Farmacoutilizzazione*, 2 (5): 11-19, 2013.

⁸¹ Rispetto all'anno precedente, i dati del 2017 hanno confermato l'incremento nell'impiego di tutti i farmaci biosimilari disponibili in commercio già da diversi anni, come, ad esempio, le epoetine (+65,1%), la somatropina (+101,8%) e i fattori della crescita (+34,8%) che ha contribuito alla riduzione della spesa, rispettivamente del -8%, del -4,4% e -6,9%. Rapporto Osmed per l'anno 2017, pubblicato a luglio 2018.

La dimensione dei risparmi finanziari dovuti ai biosimilari dipende da molti fattori: in particolare dalle dimensioni del mercato dei farmaci biologici, quindi dalla riduzione di prezzo che si realizzerà.

Uno strumento utile per analizzare aspetti economici, clinici, di efficacia e di efficienza è sicuramente l'HTA⁸².

Le valutazioni di HTA intese come strumento di controllo dell'innovazione tecnologica in sanità e per l'analisi ed il confronto di farmaci biosimilari è un modello ormai affermato nell'ultimo decennio.

Il Ministero della Salute ha definito l'HTA come: *"... un approccio multidimensionale e multidisciplinare per l'analisi delle implicazioni medico-cliniche, sociali, organizzative, economiche, etico e legali di una tecnologia attraverso la valutazione di più dimensioni quali l'efficacia, la sicurezza, i costi, l'impatto sociale e organizzativo.*

L'obiettivo è di valutare gli effetti reali e/o potenziali della tecnologia, sia a priori che durante l'intero ciclo di vita, nonché le conseguenze che l'introduzione o l'esclusione di un intervento ha per il sistema sanitario, l'economia e la società."⁸³.

In generale, la valutazione HTA è il collegamento fra ricerca e decisione, che cerca appunto di risolvere il problema dell'appropriatezza dell'uso di una tecnologia, sia rispetto al raggiungimento di un obiettivo di salute sia nella decisione di destinare risorse in un'attività piuttosto che in un'altra.

Appare rilevante, in tal senso, esaminare i meccanismi di valutazione posti in essere nel Regno Unito.

La S.M.C.⁸⁴, che fino a tutto il 2014 ha esaminato otto biosimilari, relativamente alle analisi di confronto e la valutazione in termini di efficacia ed efficienza dei farmaci, richiede una documentazione completa per tutti i nuovi medicinali biosimilari che descriva un confronto con il prodotto biologico di riferimento, ma non indica una preferenza per il tipo di analisi economica. La S.M.C. ha, dunque, analizzato i dossier di registrazione (quattro filgrastim, tre

⁸² Health Technology Assessment.

⁸³ Ministero della Salute, *Health Technology Assessment (HTA)*, in sito WEB www.salute.gov.it/portale/temi/pd2_6.jsp?lingua=italiano&id=1202&area=dispositivi-medici&menu.

⁸⁴ Scottish Medicines Consortium.

eritropoetine ed un ormone della crescita) riscontrando che solo per sette casi erano completi, procedendo solo per questi all'analisi di minimizzazione dei costi⁸⁵.

Tutti i biosimilari che avevano il dossier completo sono stati autorizzati. Pertanto, per la S.M.C. l'analisi di minimizzazione dei costi è più che sufficiente a dimostrare il valore economico dei biosimilari, fondando le proprie valutazioni sul principio dell'equivalenza e dell'adozione di almeno un'analisi economica.

Per quanto riguarda la sostituzione dell'*originator* con un biosimilare, la S.M.C. afferma che sotto il profilo clinico i medicinali biosimilari devono essere attentamente monitorati su base continuativa durante la fase di post-approvazione, includendo una continua valutazione del rischio-beneficio. La sostituzione risulta possibile solo se il medico prescrittore dà consenso preventivo.

L'A.W.M.S.G.⁸⁶ afferma invece che, in generale, le valutazioni economiche dovrebbero assumere la forma di “*analisi costo utilità*”, combinando insieme durata della vita e qualità della stessa (QALY).

Secondo l'A.W.M.S.G. “*biologically produced medicines (biosimilars) cannot be assumed to be therapeutically equivalent to (and therefore substitutable for) any other approved biological medicine*”⁸⁷. Pertanto, l'A.W.M.S.G. valuta i nuovi medicinali biosimilari in termini clinici e di costo-efficacia richiedendo altresì una presentazione H.T.A. completa in tutte le sue parti. Una presentazione limitata è consentita solo per un biosimilare quando è identico ad un prodotto esistente, cioè prodotto sulla stessa linea di produzione nella stessa fabbrica, ma con una licenza prodotto differente.

⁸⁵ Una particolare tipologia di analisi costo-efficacia, in cui vengono solo confrontati i costi dell'intervento; l'efficacia viene considerata o ipotizzata uguale fra le alternative cliniche considerate: questo può avvenire anche a seguito di una sperimentazione clinica che abbia messo a confronto due interventi sanitari e che non abbia evidenziato differenze in termini di esito ed il cui obiettivo è quello di individuare l'alternativa meno costosa

⁸⁶ All Wales Medicines Strategy Group.

⁸⁷ Ferrandiz J, Towse A, What is the role of HTA for Biosimilar? OHE, 2014.

Relativamente all'analisi di minimizzazione dei costi, l'A.W.M.S.G. sostiene che le C.M.A.⁸⁸ sono appropriate per biosimilari solo quando il prodotto di riferimento è stato raccomandato già dal N.I.C.E.⁸⁹ o dall'A.W.M.S.G. per l'indicazione prevista o quando il prodotto di riferimento è già in uso e diffuso per l'indicazione. Tuttavia, quando il prodotto di riferimento non è stato da questi raccomandato per l'indicazione prevista, o se il prodotto di riferimento non è in uso o molto diffuso, è necessaria un'analisi costo-utilità, confrontando il nuovo farmaco biosimilare con qualche altro farmaco ad esso pertinente.

Sin dal 2010 si è evidenziato che esisteva una discordanza negli atteggiamenti fra le Autorità di regolazione e quelle di H.T.A. verso i farmaci biosimilari. Le prime considerano i biosimilari sufficientemente simili al prodotto di riferimento chiedendo quindi una presentazione abbreviata; le autorità H.T.A. considerano i biosimilari non così simili al prodotto *originator* e tali da richiedere una presentazione completa ed una analisi economica⁹⁰.

Le esperienze appena descritte impongono una serie di riflessioni sul tema dell'H.T.A. Questa rappresenta certamente uno strumento di valutazione sull'opportunità di un biosimilare. Ma deve essere valutato un altro aspetto che è il costo che implica l'adozione di uno studio di HTA. Pertanto, sarà da considerare l'opportunità di sviluppare delle vere e proprie analisi di HTA o mini-HTA.

In questo contesto uno studio di mini-H.T.A. ha l'obiettivo di qualificare una serie di evidenze primarie e secondarie, utile ai decisori ed agli utilizzatori

⁸⁸ *comparative market analysis. Is an examination of the prices at which similar properties in the same area recently sold (Real estate agents perform a comparative market analysis for their clients to help them determine a price to list when selling a home or a price to offer when buying a home).*

⁸⁹ *National Institute for Health and Care Excellence (is an independent public body that provides national guidance and advice to improve health and social care in England. NICE guidance offers evidence-based recommendations made by independent Committees on a broad range of topics).*

⁹⁰ Stewart A, Aubrey P, Belsey J, (2010), *Addressing the health technology assessment of biosimilar pharmaceuticals*, in *Current Medical Research Opinions*, (2010):2119-2126.

Secondo gli studiosi infatti l'analisi costo-utilità è appropriata per biosimilari solo quando l'esperienza clinica dimostra una differenza di eventi avversi rari o l'utilizzo differenziato delle risorse tra l'*originator* e il biosimilare, o tra biosimilari. Sostengono altresì che, una volta approvati, i produttori di farmaci biosimilari e gli enti regolatori dovrebbero mantenere una rigorosa farmacovigilanza per escludere eventi di immunoreattività o di altri eventi avversi rari.

e sintetizzano valutazioni di tipo clinico e di tipo economico legate all'introduzione di farmaci biosimilari.

Va ricordato che nella realtà italiana, non sono moltissimi i rapporti di H.T.A. dedicati, ossia una valutazione che usa dati diretti italiani per la produzione di queste valutazioni. Pertanto, un approccio di mini-H.T.A. rappresenta una semplificazione ma comincia ad essere uno strumento di informazione.

In ogni caso, la complessità delle caratteristiche dei farmaci biosimilari richiede una serie di considerazioni su diversi punti, in parte maturati dalle esperienze estere, in parte da percorsi già intrapresi nella realtà italiana (a livello nazionale o locale).

2.5 LA FARMACOVIGILANZA

Con il termine farmacovigilanza si intende quel: *“...complesso di attività finalizzate a valutare in maniera continuativa tutte le informazioni relative alla sicurezza dei farmaci e ad assicurare, per tutti i medicinali in commercio, un rapporto beneficio/rischio favorevole per la popolazione”*⁹¹.

Tutti i farmaci, ma in particolare quelli biosimilari devono continuamente essere soggetti a controlli da parte delle aziende farmaceutiche produttrici al fine di verificarne costantemente gli effetti terapeutici e collaterali. Le industrie del farmaco sono tenute a tenere degli appositi registri di raccolta delle informazioni circa le reazioni avverse, con l'obbligo di darne tempestiva comunicazione.

Inoltre, così come avviene per i farmaci micromolecolari, anche per i biosimilari è prevista la redazione, da parte dell'azienda farmaceutica, di un Piano di Gestione del Rischio, approvato dall'E.M.A., contenente sia le informazioni specifiche sulla sicurezza del medicinale, sia le tecniche di monitoraggio. Il Piano deve contenere tutte le informazioni riguardanti il

⁹¹ A.I.F.A., <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/glossary/term/1454> , luglio 2015

farmaco dal momento che ottiene l'A.I.C. fino a tutta la durata della sua presenza in commercio, essendo le aziende ad effettuare controlli periodici al fine di riportare eventuali cambiamenti nel rapporto rischio/beneficio del medicinale stesso. In alcune situazioni e per specifici farmaci vengono richiesti anche controlli di sicurezza post-autorizzazione.

Se è pur vero che nel mercato dei farmaci biologici e biosimilari utilizzare il concetto di vantaggio economico, come per i farmaci equivalenti, rispetto ai *branded* è concettualmente errato, indubbiamente alcuni meccanismi di carattere economico dettati dall'introduzione dei farmaci biosimilari hanno una loro rilevanza e devono essere tenuti presenti.

In un'ottica manageriale non è possibile, per chi deve investire sulla produzione di un farmaco biosimilare non prendere in considerazione i seguenti elementi: l'attrattività economico-finanziaria del farmaco biosimilare rispetto al farmaco *originator*⁹²; la possibilità della sostituibilità del farmaco originatore con il farmaco biosimilare e la sua eventuale intercambiabilità (la possibilità dello *switch*); le potenzialità economiche offerte dall'introduzione dei farmaci biosimilari, le dimensioni dei mercati nazionali e l'impatto sull'impegno finanziario.

Un mercato di medicinali biosimilari è sostenibile se oltre ad essere in equilibrio economico-finanziario offre vantaggi continui a quattro gruppi chiave di *stakeholder*, ossia medici, cittadini, pazienti e industria e ciò sia nel breve che nel lungo periodo. Ovviamente i concetti di "attrattività" e "beneficio" differiscono a seconda delle parti interessate. Questi, in base alla prospettiva, includono fra l'altro: la possibilità di trattare più pazienti con terapie appropriate, risparmi sui costi e sostenibilità finanziaria dei sistemi sanitari, un migliore accesso ai farmaci e un ritorno ragionevole sugli

⁹² Una precisazione terminologica che focalizza la differenza fra farmaco *originator* e farmaco brevettato. Il farmaco *originator* [is] "...a biological medicine that has already been authorised, the so-called "reference medicinal product" (E.M.A., E.M.A. Procedural advice for users of the Centralised Procedures for Similar Biological Medicinal Products applications, Questions & Answers, March 2015); il farmaco *originator* ha protezione brevettuale per i primi 20+5 anni dalla richiesta di brevetto (17 anni negli USA).

investimenti dato da una continua e sempre più attrattiva attività di ricerca e sviluppo degli investimenti in nuovi farmaci, migliore qualità nelle attività cliniche.

2.6. LA CONTINUITÀ TERAPEUTICA

Concentrando l'attenzione sul paziente, questo deve necessariamente essere informato su rischi, benefici ed evidenze cliniche legate al trattamento della patologia, al fine di essere coinvolto nel proprio percorso di cura. Per ogni paziente, già in trattamento, deve essere garantita la possibilità di una continuità terapeutica.

In termini generali, quasi tutte le norme regionali prevedono la prescrizione di farmaci biosimilari per i pazienti *naïve* salvo differente indicazione del medico/centro prescrittore. Come ricordato questa posizione è ribadita anche dall'A.I.F.A.⁹³.

Dunque, nella discussione sull'introduzione dei farmaci biologici e biosimilari uno dei temi più sensibili è quello della continuità terapeutica, mentre un secondo, ma altrettanto importante, tema è quello del cambiamento da un farmaco da biologico a biosimilare c.d. *switch*.

Per quanto riguarda il primo tema, l'A.I.F.A. sottolinea che *“i biosimilari non solo costituiscono un'opzione terapeutica a disposizione dei curanti, ma sono da preferire qualora costituiscano un vantaggio economico, in particolare per il trattamento dei soggetti naïve [...]”*⁹⁴.

Pertanto, la priorità deve essere e deve rimanere quella del migliore impatto per il paziente.

Nella pratica clinica si possono avere *switch* fra diversi tipi di farmaco: da *originator* a biosimilare; oppure da micromolecolare a biosimilare. Se in teoria lo *switch* si dovrebbe avere nella gran parte dei casi da un farmaco *originator* verso

⁹³ A.I.F.A., *Position paper per i biosimilari*, 2013.

⁹⁴ A.I.F.A., *Position paper per i biosimilari*, 2013.

un biosimilare, nulla esclude che possa aversi lo *switch* opposto, ossia, da biosimilare a *originator*⁹⁵.

Nell'esame del secondo tema vi sono alcuni concetti chiave da tenere presenti: la sostituibilità e l'intercambiabilità.

Riguardo al concetto di intercambiabilità riferita alla pratica medica si riportano le seguenti definizioni: secondo l'OMS un prodotto farmaceutico è intercambiabile quando “*si prevede abbia lo stesso effetto clinico di un prodotto comparatore e possa essere sostituito ad esso nella pratica clinica*”⁹⁶. Pertanto, l'intercambiabilità si riferisce alla pratica medica di sostituire un farmaco con un altro, che si prevede produca il medesimo effetto in un determinato contesto clinico in qualsiasi paziente, su iniziativa o con l'accordo del medico prescrittore⁹⁷.

Dunque, la sostituibilità fa riferimento alla pratica di sostituire un farmaco con un altro farmaco, spesso più economico per il Servizio Sanitario o per il paziente che abbia la stessa composizione qualitativa e quantitativa di sostanze attive, la stessa forma farmaceutica e via di somministrazione e sia bioequivalente con il medicinale di riferimento sulla base di appropriati studi di biodisponibilità. Un farmaco si definisce sostituibile se questo può essere somministrato o dispensato al posto di un altro prodotto clinicamente

⁹⁵ Loiacono C, et al., *How much are biosimilars used in southern Italy?: a retrospective analysis of epoetin utilization in the local health unit of Messina in the years 2010-2011*. *BioDrugs*, 2012, 26(2):113-20. Lo studio citato evidenzia un fenomeno che i responsabili regionali dei farmaci avevano già intuito, ossia attraverso i dati di dispensazione è stato possibile misurare in maniera sorprendente però un'elevata frequenza di *switch* tra le varie epoetine (22% degli utilizzatori di epoetine nel corso del primo anno). Lo *switch* dal prodotto di riferimento ai biosimilari era tuttavia raro (<2% degli utilizzatori di epoetine di riferimento), mentre lo *switch* tra i due biosimilari e soprattutto quello tra biosimilari/prodotti di riferimento ed altri prodotti di riferimento era molto più frequente. Tali dati devono far riflettere sul concetto di continuità terapeutica che dovrebbe essere preservata, quando possibile, nel caso in cui si sostituisca un farmaco biologico sia con un biosimilare che con un altro biologico di riferimento. Trifirò G, Pizzimenti V, Caputi AP, Spesa sanitaria farmaceutica in Italia: alcune considerazioni, in *Quaderni della SIF*, 2014, XI(39):5-8.

⁹⁶ WHO Technical Report Series, No. 937, 2006.

⁹⁷ In ambito esclusivamente statunitense, i termini “intercambiabile” o “intercambiabilità”, in riferimento ad un prodotto biologico, indicano che “il prodotto biosimilare può essere sostituito al prodotto di riferimento senza l'intervento del medico che ha prescritto quest'ultimo.” (Biologics Price Competition and Innovation Act, BPCI Act SEC. 7002 b). In tale contesto, la definizione di intercambiabilità di un biosimilare rispetto al prodotto di riferimento viene, infatti, stabilita, da parte di una commissione della F.D.A., sulla base della documentazione che deve essere presentata, rispondendo a specifici criteri definiti a priori. Quindi, una volta definito intercambiabile il prodotto biosimilare, non è necessaria per la sua sostituzione la decisione del clinico sul singolo caso.

equivalente senza il consenso del medico prescrittore. In altre parole, il farmaco può essere sostituito dal farmacista senza che necessariamente il medico dia il proprio consenso. In alcuni casi la sostituibilità automatica è prevista dalla regolamentazione nazionale o regionale. Ove vi sia la sostituibilità automatica prevista da una norma di legge, dunque, i farmacisti possono dispensare un altro farmaco in luogo di quello prescritto.

Il concetto di sostituibilità viene mutuato da quello dei farmaci equivalenti e fa riferimento alla pratica di sostituire un farmaco con un altro farmaco che abbia la stessa composizione qualitativa e quantitativa di sostanze attive, la stessa forma farmaceutica e via di somministrazione e sia bioequivalente con il medicinale di riferimento sulla base di appropriati studi di biodisponibilità.

Relativamente ai biosimilari occorre, inoltre, distinguere fra: sostituibilità primaria, che si riferisce alla pratica medica di iniziare un nuovo trattamento con un prodotto biosimilare piuttosto che con il prodotto *originator* di riferimento e sostituibilità secondaria che si riferisce, invece, alla pratica medica di modificare la terapia di un paziente già in trattamento con un farmaco biologico con il suo biosimilare.

In merito alla sostituibilità automatica dei biosimilari, la legislazione europea ha affidato alle Autorità nazionali competenti dei differenti Stati Membri autonomia decisionale e legislativa in materia; ossia l'E.M.A. ha precisato che le proprie raccomandazioni sull'immissione in commercio dei medicinali non riguardano l'opportunità o meno di utilizzare un medicinale biosimilare o il suo originatore in maniera intercambiabile e che la decisione circa la scelta prescrittiva del medicinale specifico da impiegare, di riferimento piuttosto che biosimilare, debba essere affidata a personale sanitario qualificato⁹⁸.

⁹⁸ EMEA/74562/2006 Rev. 1; E.M.A./837805/2011.

In Italia la posizione dell'A.I.F.A. chiarisce che i medicinali biologici e biosimilari non possono essere considerati sic *et simpliciter* alla stregua dei prodotti equivalenti, escludendone quindi la sostituibilità automatica.

Pur considerando che la scelta di trattamento con un farmaco biologico di riferimento o con un biosimilare rimane una decisione clinica affidata al medico prescrittore, l'A.I.F.A. considera che i biosimilari costituiscono un'opzione terapeutica il cui rapporto rischio-beneficio è il medesimo di quello dei corrispondenti originatori di riferimento, come dimostrato dal processo regolatorio di autorizzazione.

Tale considerazione vale anche per i pazienti già in cura, nei quali l'opportunità di sostituzione resta affidata al giudizio clinico. Inoltre, in considerazione del fatto che il processo di valutazione della biosimilarità è condotto, dall'E.M.A. e dalle Autorità regolatorie nazionali, al massimo livello di conoscenze scientifiche e sulla base di tutte le evidenze disponibili, non sono necessarie ulteriori valutazioni comparative effettuate a livello regionale o locale.

Si rammenta, infine, che l'A.I.F.A. si riserva, comunque, di valutare caso per caso l'applicabilità dei principi generali enunciati in questo *Position Paper*, nonché di modificare le proprie posizioni sui singoli prodotti e/o sulle singole categorie terapeutiche in relazione al tempo di commercializzazione dei medicinali interessati, alle evidenze scientifiche acquisite, al numero di pazienti trattati nella pratica clinica, agli P.S.U.R. presentati all'E.M.A., agli studi P.A.E.S. e P.A.S.S., e alle informazioni estrapolabili da eventuali registri.

L'A.I.F.A., anche sulla base di tali considerazioni, ha deciso di non includere i medicinali biosimilari nelle liste di trasparenza che consentono la sostituibilità automatica tra prodotti equivalenti.

Di conseguenza, la scelta di trattamento con un farmaco biologico di riferimento o con un biosimilare rimane una decisione clinica affidata al medico specialista prescrittore. L'A.I.F.A. considera, tuttavia, che i biosimilari

non solo costituiscono un'opzione terapeutica a disposizione dei curanti, ma sono da preferire, qualora costituiscano un vantaggio economico, in particolare per il trattamento dei soggetti “*naïve*”⁹⁹.

In teoria, soprattutto per i farmaci acquistati dal S.S.N., la sostituibilità del farmaco originatore con un farmaco biosimilare è possibile anzi, raccomandata per i pazienti *naïve*. Ma occorre, al fine di evitare conflitti o incomprensioni, rendere trasparenti i meccanismi che regolano la sostituzione.

Ad oggi, per le considerazioni riportate sulle caratteristiche dei farmaci biologici (*originator* e biosimilari) appare opportuno seguire pedissequamente le indicazioni fornite dall'A.I.FA. per cui non è consentita l'intercambiabilità e la sostituibilità può essere richiesta solo dal clinico prescrittore. Diversamente, per i pazienti che cominciano nuove terapie, l'impiego di biosimilari come terapia di partenza è preferibile per il vantaggio economico che consegue il S.S.N. e di conseguenza tutta la collettività.

2.6.1 LA CONTINUITÀ TERAPEUTICA NEGLI ALTRI PAESI

In via preliminare va sottolineato che l'introduzione di farmaci biosimilari ha implicato una serie di revisioni normative, non potendo *sic et simpliciter* applicare quella relativa ai farmaci equivalenti; ciò sia in Europa, sia negli altri Paesi non europei.

Sebbene il primo prodotto biosimilare (*Omnitrope*¹⁰⁰ di Sandoz) sia stato approvato e introdotto in Australia, l'Europa è stata la prima realtà a dotarsi di una regolamentazione quadro per i farmaci biosimilari. Infatti, la direttiva 2001/83/EC e le successive linee guida del 2004 contribuirono a rendere trasparente il quadro regolatorio¹⁰¹. Attualmente, l'Europa domina il mercato

⁹⁹ pazienti che non abbiano avuto precedenti esposizioni terapeutiche o per i quali le precedenti esposizioni in base al giudizio del clinico siano sufficientemente distanti

¹⁰⁰ E' un farmaco a base di somatropina (ormone della crescita).

¹⁰¹ Kirchlechner T, Biosimilar Regulatory Overview, 2013 Tratto da [Portal.anvisa.gov.br/](http://portal.anvisa.gov.br/): <http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/d9517880410c414b93dd939cca79f4cf/Panorama+m>

dei farmaci biosimilari con circa una quota del 40% del mercato mondiale (anno 2013). In uno studio del 2014 così viene descritto l'andamento dei biosimilari in Europa: *“The factors driving the European market are its well-defined regulatory guidelines; presence of various biosimilar drugs such as omnitrope, tepegstatim, and binocrits; numerous pipeline products; and more than 15 biologics going off-patent in the coming years. Although the penetration of biosimilars varies by country, it also depends on various other factors, including local pricing and reimbursement policies, stakeholder influence, and attitudes towards the adoption and use of biosimilars. Currently, Germany commands the highest share in the European market due to the presence of a reference pricing system.”*¹⁰²

Dunque, l'Europa è il continente che maggiormente ha introdotto l'uso dei biosimilari, nonostante L'E.M.A. abbia affermato che le linee guida da essa emanate non prendono in esame l'aspetto della sostituibilità automatica dell'*originator* con il biosimilare, lasciando ogni decisione esclusivamente dal medico e che tale posizione nella maggior parte dei Paesi europei sia stata tradotta in divieto. In Francia, Spagna, Grecia, Svezia e Finlandia la sostituzione è proibita o non raccomandata. E' assolutamente proibita in Germania mentre in Gran Bretagna e nel nostro Paese la responsabilità è demandata al medico.

Attualmente, la Germania è il Paese in Europa con la maggiore domanda aggregata di farmaci biosimilari e quota di mercato¹⁰³.

Vi sono diverse ragioni per una diffusione così elevata. *In primis* fra i cittadini tedeschi c'è sempre stata una grande tradizione di consumo di farmaci generici, e tale tradizione si fonda su un sistema industriale che da decenni ha sviluppato specifiche *expertise* sul settore, rendendo facile replicare il sistema nel settore dei farmaci biosimilari; *in secundis* il sistema delle Casse

undial+do+desenvolvimento+de+produtos+biotecnol%C3%B3gicos+Thomas+Kichlechner.pdf?MOD=AJPERES Sekhon B, Saluja V, Biosimilars: an overview, in Biosimilar, (2011):1-11.

¹⁰² Grabowski H, Guha R, Salgado M, Biosimilar competition: lessons from Europe, in Nature Reviews | Drug Discovery, 2014(vol. 13) 99-100.

¹⁰³ IMS Institute for Healthcare Informatics, Assessing biosimilar uptake and competition in European Markets, 2014.

malattia ha posto specifici obiettivi (quote) ai medici e ai fondi malattia in materia di prescrizione e rimborsabilità dei biosimilari. Tali obiettivi variano per *Länd*, ma possono arrivare a prevedere, per le aree terapeutiche dove sono presenti biosimilari, prescrizioni di tali farmaci in una misura fino al 50%. Inoltre, il modello del prezzo di riferimento di rimborso avvantaggia il farmaco biosimilare rispetto al suo *originator*. Probabilmente, proprio il metodo delle quote è quello che spiega meglio la diffusione dei farmaci biosimilari¹⁰⁴, ossia vengono posti obiettivi (ragionevoli) di prescrizione di farmaci biosimilari¹⁰⁵.

Nel Regno Unito le politiche di forte contenimento della spesa pubblica, nonché di riorganizzazione del NHS¹⁰⁶, e degli altri servizi sanitari nazionali, hanno visto nell'incremento del consumo dei farmaci biosimilari uno strumento per raggiungere gli obiettivi di risparmio di spesa prefissati¹⁰⁷.

Tuttavia, nei diversi sistemi sanitari del Regno Unito, le strategie pubbliche hanno dovuto mediare fra obiettivi finanziari di riduzione della spesa e gli interessi dei pazienti al miglior farmaco e tenere in debita considerazione che anche nel Regno Unito i farmaci biologici, *originator* o biosimilari, possono essere prescritti solo dai medici e non sono previste forme di sostituibilità automatica fra farmaco *originator* e biosimilare¹⁰⁸.

Come accennato già in precedenza una strategia adottata nel N.H.S. inglese, vede le analisi di H.T.A. come strumento base per definire il valore di un

¹⁰⁴ Walsh K, Berger D, Boedenmuller W, Whitehouse J, *The German Quota System as a Model for Biosimilar Cost Savings in Epoetin Treatment*, in *Value in Health*, (2013)16-A427.

¹⁰⁵ Nello specifico, lo studio citato era focalizzato sull'epoietina, il farmaco biosimilare già da tempo presente sul mercato.

¹⁰⁶ National Health Service. is the name used for each of the public health services in the United Kingdom - the National Health Service in England, NHS Scotland, NHS Wales, and Health and Social Care in Northern Ireland – as well as a term to describe them collectively.

¹⁰⁷ Naturalmente, proprio per le caratteristiche tecnologiche e del mercato, le riduzioni di prezzo dei farmaci generici tradizionali non possono essere dello stesso grado dei biosimilari. Più precisamente, la riduzione media di prezzo rispetto all'*originator* nel caso di farmaci micromolecolari è circa il 70%, la riduzione media di prezzo rispetto all'*originator* nel caso di farmaci biologici è circa il 30%.

¹⁰⁸ In generale, non per i farmaci biologici, va ricordato che l'atto prescrittivo non è esclusivo dei medici. Infatti, infermieri, farmacisti e alcuni professionisti sanitari (podologi e fisioterapisti) possono prescrivere secondo due modalità: la prima è una prescrizione indipendente (in assenza, cioè, di un'indicazione del medico) e vale esclusivamente per alcuni tipi di farmaci; la seconda è la prescrizione concordata con il medico curante ed effettuata nell'ambito di specifici programmi terapeutici del paziente. Per le categorie professionali quali podologi e fisioterapisti la possibilità di prescrivere è limitata ad alcuni tipi di farmaci, tipicamente utilizzati per le patologie trattate da queste categorie.

farmaco. Quando entra sul mercato un farmaco biosimilare, il prezzo di questo è più basso e vi è una conseguente riduzione del costo per Q.A.L.Y.¹⁰⁹ In diversi casi, si è osservato che il farmaco biosimilare rendeva sostenibile l'impiego di un prodotto biologico in alcune terapie, a differenza del farmaco *originator*.

Un fattore di criticità riguarda il tema della qualità secondo la percezione dei pazienti e dei medici. Già nel 2010 il N.I.C.E. stese la sua prima H.T.A. su un biosimilare (ormone della crescita), evidenziando che: “*The Committee noted that the manufacturer of the biosimilar product had undertaken head-to-head trials with the originator product as part of its regulatory submission to the EMEA and that the studies had provided evidence of the equivalence of the two products*”¹¹⁰.

Sempre al fine di agevolare l'introduzione nel mercato dei farmaci biosimilari, è stato poi deciso di muoversi su di una linea di una maggiore trasparenza e informazione di tali medicinali, proprio grazie alla maggiore conoscenza dei motivi di opposizione all'utilizzo dei biosimilari, come ad esempio alcune criticità per quanto riguarda la farmacovigilanza ed a sviluppare alcune sperimentazioni cliniche¹¹¹. Infatti, l'apparente riluttanza tra i medici ad utilizzare farmaci biosimilari risiedeva nella mancanza di alcuni dati di conoscenza sugli effetti dei biosimilari rispetto agli originatori, nonché sulla sicurezza, qualità e efficacia¹¹².

Preso atto dell'importanza di una corretta e compiuta informazione dei prescrittori e degli utilizzatori dei farmaci biosimilari, i vari servizi sanitari inglesi si sono attivati al fine di offrire maggiori informazioni, che dovranno essere messe a disposizione da organismi di valutazione dei servizi sanitari (N.I.C.E. per il N.H.S. inglese, S.M.C.¹¹³ per il National Service Scotland,

¹⁰⁹ *Quality Adjusted Life Years*. È un'unità di misura impiegata nell'analisi costi utilità che combina insieme la durata della vita con la qualità della stessa. Un QALY pari ad 1 corrisponde all'aspettativa di vita di un anno in condizioni di buona salute; il valore 0 corrisponde alla morte.

¹¹⁰ NICE, *Human growth hormone (somatropin) for the treatment of the growth failure in children*, TA188, 2010

¹¹¹ BGMA, *Biosimilar medicines. Maximising benefits for patients and the NHS*, 2013.

¹¹² BGMA, *Biosimilar medicines. Maximising benefits for patients and the NHS*, 2013.

¹¹³ Scottish Medicines Consortium.

A.W.M.S.G.¹¹⁴ per il N.H.S. Wales). Inoltre, vi è stato l'invito al N.H.S. a richiedere ai medici di prescrivere, almeno per i nuovi pazienti (*naïve*), il farmaco biosimilare piuttosto che l'*originator*.

In Francia vi è una situazione che presenta diverse analogie con quella italiana. Anche per il paese transalpino l'attenzione a questo tipo di farmaco è sollecitata dalla necessità di riduzione della spesa sanitaria.

La recente riforma sanitaria francese consente una limitata sostituibilità da parte del farmacista, mentre precedentemente questa non era assolutamente consentita. In pratica, i farmacisti francesi possono sostituire automaticamente un farmaco biologico *originator* con un farmaco biosimilare, esclusivamente ove ricorrano determinati presupposti: che si tratti di pazienti *naïve* che iniziano un trattamento; che il farmaco biosimilare appartenga al medesimo gruppo biologico del farmaco *originator*; che il medico non abbia apposto nella prescrizione la dizione “*non sostituibile*”. La normativa, comunque, presenta alcuni aspetti incerti, come la definizione di pazienti *naïve*¹¹⁵, così il concetto di gruppo biologico.

Sempre avendo ben presente l'obiettivo delle misure di contenimento finanziario, principalmente in vista dell'entrata dal 2015 di un rilevante numero di farmaci biosimilari, il governo francese ha in previsione altri interventi per incrementare l'impiego di farmaci biosimilari quali il rafforzamento dell'informazione al corpo medico in termini di maggiore formazione e la pubblicazione di raccomandazioni *cost-effectiveness* per classi di farmaci inclusi quelle che hanno i biosimilari.

¹¹⁴ All Wales Medicines Strategy Group.

¹¹⁵ Premesso che ogni paziente presenta una realtà clinica propria, “[...] si può peraltro ipotizzare che i pazienti di nuova diagnosi che siano “drug naïve” [ossia che non abbiano mai utilizzato farmaci biologici per il trattamento di una specifica patologia]. Pazienti con storia clinica complessa in termini di raggiungimento della risposta terapeutica, magari con tentativi ripetuti con i vari farmaci originatori (se ve ne fossero stati in alternativa l'uno con l'altro) o con diverse dosi, sarebbero senz'altro da spostare con estrema cautela dal trattamento nel quale sono stati stabilizzati. È chiaro che solo il personale medico si troverà nella condizione di poter intravedere tutte le implicazioni di un passaggio al biosimilare, decisione alla quale deve concorrere non solo il fattore economico, pur importantissimo, ma anche la conoscenza dell'anamnesi farmacologica e della storia clinica del singolo paziente”. SIF position paper, Biosimilari. Opportunità e Problematiche, in i Quaderni SIF III(10)2-5:2007

Dall'analisi delle esperienze nei vari paesi europei emergono aspetti di effettiva o potenziale criticità alla diffusione di farmaci biosimilari derivanti, in particolare, dai fattori di limitazione della competitività dei farmaci biosimilari e dalla capacità dei pazienti di comprendere il valore del biosimilare.

Per quanto riguarda il primo punto, in mercati particolari quale quello dei farmaci, la presenza di più produttori genera meccanismi di competizione che possono generare una riduzione dei prezzi diretta o per quantità, tuttavia, il comparto dei farmaci biologici (*originator* e biosimilari) presenta alcune caratteristiche che lo differenziano da altri settori sia per la presenza di pochi "acquirenti"¹¹⁶, sia perché è un mercato con elevate barriere tecnologiche e finanziarie, che consentono solo a poche imprese di produrre quei prodotti¹¹⁷. Per quanto riguarda il secondo punto, è necessario lavorare sull'informazione ai pazienti, relativa alla sicurezza, affidabilità e comparabilità dei farmaci biosimilari, in modo da rendere accettabile l'idea di assumere un prodotto biosimilare.

Al di fuori dell'Europa, il Canada ha pubblicato nel 2010 delle *Guidelines* per l'approvazione dei biosimilari¹¹⁸, ma l'autorità sanitaria canadese ha ufficialmente dichiarato di non raccomandare la sostituzione automatica.

Negli Stati Uniti, nel 2006 venne autorizzato il medesimo farmaco biosimilare (Omnitrope). Questa approvazione da parte dell'FDA¹¹⁹ diede però adito a una serie di controversie, portando l'Agenzia stessa a dichiarare

¹¹⁶ Va ricordato che la riforma delle Centrali Uniche di Committenza (soggetti aggregatori) per gli acquisti oltre un determinato importo faciliterà, o ha facilitato dove già presenti, gli acquisti programmati.

¹¹⁷ In particolare, il mercato di questo tipo di farmaci presenta livelli molto elevati di complessità, ossia i livelli di sostituibilità fra prodotti competitori sono bassi. Generalmente, questi mercati hanno prodotti molto complessi e dimensioni di mercato continentale o mondiale [mercati con bassa contendibilità].

¹¹⁸ SEBs, Subsequent Entry Biologics. *The term "subsequent entry biologic" (SEB) is used by BGTD [Biologics and Genetic Therapies Directorate of the Canadian Government] to describe a biologic product that would be similar to and would enter the market subsequent to an approved innovator biologic. This term was chosen as an alternative to "biogeneric" so as to clearly indicate a distinction between the provisional, but evolving, regulatory process for SEBs and that currently used for generic drugs. Other terms used include "similar biological medicinal products" in the European Union and "follow-on protein products" in the United States.* Health Canada, Fact Sheet: Subsequent Entry Biologics in Canada, in http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/brgtherap/activit/fs-fi/fs-fi_seb-pbu_07-2006-eng.php

¹¹⁹ Food and Drug Administration. È l'ente governativo statunitense che si occupa della regolamentazione dei prodotti alimentari e farmaceutici. Esso dipende dal Dipartimento della Salute e dei Servizi Umani degli Stati Uniti.

che fino a quando non fossero state approvate norme chiare di riferimento, ogni altro biosimilare non sarebbe stato registrato. Solo con il *Pathway for Biosimilars Act* del 2009 e con il *Patient Protection and Affordable Care Act* del 2010 la cornice legislativa è stata resa più chiara. In pratica, l'adozione tardiva dei due regolamenti ha fatto sì che l'entrata sul mercato statunitense del primo biosimilare risalga solo all'aprile 2015.

L'Australia ha optato di far proprie le *Guidelines* dell'E.M.A., mentre in Giappone le *Guidelines* sono state approvate nel 2009.

In generale, quindi, tutti i Paesi si sono dotati di una regolamentazione quadro per i farmaci biosimilari e comincia ad emergere, altresì, la necessità di raggiungere un accordo globale sui criteri e sulle linee guida per tali prodotti.

2.7. ANCORA SULL'INTRODUZIONE DEI FARMACI BIOSIMILARI ALL'ESTERO.

Oggi, i farmaci biosimilari, in Italia, sono destinati principalmente a presidi ospedalieri o, comunque, vengono somministrati per la gran parte da personale sanitario. Poiché l'ambito di utilizzazione di tali prodotti è la salute umana, vi è una naturale diffidenza dei pazienti verso tutto ciò che non è "brandizzato", che è visto come sostitutivo di un prodotto originale per di più ad un minor costo. Al fine di superare tale diffidenza è necessario che nelle scelte venga coinvolto il paziente mediante una serie di attività posta in essere dal personale sanitario consistente nella spiegazione del valore, della sicurezza, dei vantaggi, nonché dei rischi dei farmaci biosimilari, risultando la comprensibilità o meno di queste informazioni un elemento fondamentale per l'accettazione da parte del paziente del farmaco biosimilare e di conseguenza della sua più facile introduzione nelle scelte terapeutiche del medico prescrittore.

Alcuni studi avvalorano il principio che un percorso di condivisione delle informazioni con il paziente consente di spostare permanentemente il consumo da un farmaco biologico a un farmaco biosimilare.

Un esempio è dato dall'esperienza dello *Skånes universitetssjukhus*¹²⁰.

Nel giugno 2009, la direzione dell'ospedale (centro prescrittore dell'intera Regione) ha approvato un nuovo P.D.T.A. che prevedeva la somministrazione di farmaci biosimilari per bambini che necessitavano di rhGH (ormone della crescita). Si è adottato un approccio di dialogo, senza optare scelte *top-down* ma discutendo prima fra i professionisti e poi con i familiari dei pazienti¹²¹. Associato alla strategia del dialogo, è stato adottato un modello di previsione della crescita dei bambini utilizzando il farmaco biologico originatore; se durante la somministrazione del farmaco biosimilare si fosse verificato uno scostamento rispetto alle previsioni del modello di crescita, il Centro immediatamente avrebbe ripreso la somministrazione del farmaco biologico *originator*. I risultati sono stati molto positivi: su 102 pazienti, 98 hanno accettato la sostituzione con il biosimilare e su tali pazienti non sono state riscontrate differenze di risultato rispetto ai farmaci originatori.

La necessità di un dialogo costruttivo con i pazienti viene confermato da un altro studio¹²². Questo riguardava l'uso di insulina, e prevedeva la somministrazione di un questionario a cui hanno risposto oltre 3.200 pazienti. Il questionario e lo studio sono stati sviluppati negli USA, e pertanto il fattore prezzo è una variabile determinante dei comportamenti dei diabetici. Dall'indagine condotta risulta che circa il 66% della popolazione analizzata sarebbe ben disposta ad usare insulina biosimilare, ma di converso esiste una parte della popolazione che non la userebbe mai (circa il 20%). Le ragioni per il non uso di biosimilari, dipendono da alcune perplessità sull'efficacia (21%) e

¹²⁰ Flodmark C, Lilja K, Woehling H, Järholm K, *Switching From Originator to Biosimilar Human Growth Hormone Using Dialogue Teamwork: Single-Center Experience From Sweden*, in *Biologics in Therapy*, (2013)3:35-43.

¹²¹ Essendo l'ospedale l'unico centro prescrittore della Regione, i sanitari potevano anche evitare questa strategia e imporre una scelta del biosimilare.

¹²² Wilkins A, et al., *Patient Perspectives on Biosimilar Insulin* in *Journal of Diabetes Science and Technology*, 2014 Vol. 8(1) 23–25.

sugli effetti collaterali negativi (7%). Inoltre, molti dei rispondenti hanno sottolineato che l'efficacia del biosimilare deve essere esattamente la stessa del farmaco originatore. Un ulteriore elemento di riflessione riguardava anche il *device* che aveva una grande importanza nell'efficacia del farmaco (problemi nella distribuzione o problemi nella semplicità d'uso). A favore dei farmaci originatori, sempre secondo lo studio, c'è la sicurezza rappresentata dal *brand* (40% dei rispondenti considera il *brand* come fattore di qualità e che offre fiducia). Inoltre, le precedenti esperienze negative di diversi rispondenti con farmaci generici (non biosimilari) (32%) hanno creato perplessità verso questo tipo di farmaco.

I due articoli dimostrano come la conoscenza del farmaco biosimilare sia fondamentale per la sua accettabilità fra i pazienti.

Nel caso svedese la costituzione di un *team* apposito per comunicare con i familiari dei pazienti (composto da un endocrinologo e un infermiere specialista, oltre la frequente presenza del direttore dell'unità pronto a risposte su qualsiasi dubbio), nonché la disponibilità a verificare se il modello predittivo dello sviluppo dei bambini trattati con farmaci originatori dava risultati eguali a quelli osservati con trattamento con farmaci biosimilari, hanno rappresentato un punto di forza notevole per la riuscita del progetto.

Invece, nel caso USA, dove la variabile del prezzo incide considerevolmente nelle scelte degli individui, la sostanziale assenza di conoscenza nei pazienti del farmaco biosimilare si qualifica con una serie di giudizi spesso fondati su sospetti non comprovati.

L'esperienza svedese, ricordando che la copertura pubblica dei farmaci è simile a quella italiana, evidenzia che solo un percorso formativo del paziente consente l'accettazione di usare un biosimilare.

In Italia, quando vennero introdotti i farmaci generici o equivalenti ci fu certamente una difficoltà comunicativa da parte delle Autorità regolatorie. Ciò

portò, nelle fasi di introduzione del farmaco equivalente, ad un effettivo ritardo nella conquista di quote di mercato¹²³.

Intervennero diversi atti normativi volti a rendere più conveniente nonché più accessibile il farmaco generico o equivalente ai consumatori. Il percorso di diffusione dei farmaci biosimilari, sebbene meno evidente rispetto agli equivalenti, visto che la decisione di prescrizione spetta solo al personale medico, rischia le medesime difficoltà di introduzione riscontrate negli stessi equivalenti.

L'osservazione del percorso che ha visto introdotti i farmaci generici consente di individuare alcuni punti di forza e punti di debolezza che possono essere d'aiuto per definire eventuali aspetti ottimali.

Un primo aspetto che ha caratterizzato la difficoltà nel percorso di rafforzamento delle quote di mercato di farmaci generici è stato quello di trasmettere il messaggio a pazienti, medici e farmacisti che questi farmaci non erano meno efficaci o meno sicuri di quelli originali "di marca". All'inizio, il messaggio sull'essenza dell'equivalente, ossia si usa il medesimo principio attivo nel farmaco micromolecolare *originator* e farmaco equivalente non è stato ben veicolato. Ne sono esempi la scarsa informazione relativa all'equivalenza farmacologica fra il farmaco equivalente ed il medicinale di marca corrispondente, le abitudini o le necessità di alcuni pazienti riguardo agli aspetti tecnologici ed organolettici del farmaco da assumere, l'eventuale acquisto per conto di terzi e l'importanza che il paziente attribuisce alla prescrizione del proprio medico curante.

Strettamente connesso a questo aspetto è la considerazione che diventa difficile per il paziente rendersi autonomo dalla prescrizione del medico. Sotto

¹²³ La discussione su questo punto può essere lunga e controversa. Il sistema delle industrie del farmaco sosteneva che i prezzi dei farmaci originatori (e dei *me-too*) essendo più basso rispetto alla media europea non spingeva i produttori di farmaci generici ad effettuare investimenti consistenti per entrare in maniera decisa sul mercato. Le Autorità pubbliche, invece, ritenevano che il ritardo fosse determinato da: una scarsa conoscenza/diffidenza di parte del personale sanitario, un modello di remunerazione della farmacia che non facilitava l'accesso di questi farmaci, una strategia delle aziende proprietarie di originatori (o *me-too*) volta a evidenziare possibili effetti collaterali prodotti da farmaci equivalenti.

questo punto di vista, la prescrizione da parte del medico del solo principio attivo, accompagnata da un'introduzione informativa, è l'unica soluzione.

Le risposte offerte nelle diverse Regioni hanno comportato una serie di soluzioni volte a incentivare l'uso di farmaci equivalenti.

Estremamente importante per favorire l'utilizzo dei prodotti farmaceutici non "di marca" si è rivelato l'utilizzo di forme di incentivazione da parte dei medici di tipo finanziario - sono stati previsti, ad esempio, bonus o sconti, o meccanismi di premialità - di coinvolgimento progettuale, di consapevolezza, etc.... In particolare, si è sviluppato un adeguato sistema di informazione dei medici per evitare che la comparsa di un equivalente sia accompagnata da un automatico spostamento delle prescrizioni verso un altro farmaco di marca più costoso.

Non meno importante è stata l'introduzione di una normativa specifica per agevolare l'uso degli equivalenti, con diverse soluzioni, anche cogenti, adottate affinché venisse utilizzato il farmaco generico, quali le norme sui prezzi o gli obblighi imposti ai farmacisti o ai medici, nonché l'acquisto diretto da parte del S.S.N., con l'impostazione di gare basate su un obiettivo di spesa che hanno consentito di ottenere risparmi medi elevati.

Tutti gli elementi ora considerati, in particolare per alcune regioni italiane, adottati per sollecitare l'uso di farmaci equivalenti possono, con tutte le cautele, estendersi anche ai farmaci biosimilari.

Per quanto riguarda il tema della normativa specifica, il modello adottato oggi, ossia il *position paper* A.I.F.A. e le norme regionali, ben risponde alle esigenze di trasparenza e salvaguardia del paziente e di un governo del settore dei biologici. Per quanto riguarda il tema degli acquisti, oltre alle gare a lotto unico si è in attesa dell'effettivo avvio delle Centrali di committenza che la normativa prevede per tutti gli acquisti della P.A. Per quanto riguarda il tema del controllo, già vi sono numerosi episodi di *switch* da biosimilare a *originator* con una variabilità maggiore rispetto ad altri Paesi. Pertanto, un controllo più

approfondito delle prescrizioni in relazione con la scheda paziente può verificare, ad esempio, se vi erano le condizioni per la prescrizione corretta di un biosimilare quando in quel caso sarebbe stato preferibile un *originator*.

2.8 RUOLO DEL MEDICO PRESCRITTORE

Ponendo ora la visuale sulla posizione del medico in ambito di farmaci biologici, e loro eventuali biosimilari, si nota come egli si trovi di fronte ad una difficoltà accentuata, provocata dalla delicata scelta del farmaco idoneo ad essere prescritto al paziente e dalla grande gamma di malattie gravi e croniche per le quali sono usati i farmaci in esame.

I problemi di responsabilità medico – legale del professionista risultano quindi accentuati dal contesto delle gravi patologie in cui si opera, dal fatto che i farmaci biologici sono ad esclusivo uso ospedaliero e dal peculiare rapporto tra farmaco biologico e suo eventuale biosimilare, con tutte le problematiche appena evidenziate.

Quando si prescrive il piano terapeutico, il professionista si pone, infatti, come tramite nel passaggio dell'informazione della casa farmaceutica al paziente, con il quale è necessario mantenere sempre una relazione trasparente. C'è da aggiungere poi che la libertà di prescrizione non è priva di condizionamenti, basti pensare alle interferenze dell'operato dei farmacisti con quello dei medici prescrittori (anche questo è un aspetto di cui si è discusso, soprattutto in punto di farmaci equivalenti) e ad esempio al Prontuario Terapeutico Regionale (PTOR), che contiene e suggerisce (il medico infatti, previa motivazione, può continuare a scegliere qualsiasi farmaco in commercio) un elenco di farmaci più restrittivo rispetto all'elenco del Prontuario nazionale, composto invece da tutti i farmaci autorizzati alla commercializzazione nel territorio italiano¹²⁴.

¹²⁴ Massimino M. La responsabilità nella prescrizione dei farmaci tra scienza, coscienza e condizionamenti normativi. In *Danno e resp.*, Milano: Ipsoa, 2013: 5.

In passato anche atti di organizzazione regionale, ad esempio delibere regionali (come si è visto nel caso della Basilicata) o interni alla struttura sanitaria potevano condizionare tale diritto di scelta dei medici convenzionati. Ciò che appare molto complesso, comunque, ed è destinato ad esserlo sempre più con l'arrivo di nuovi biosimilari, è fornire un'informazione completa; basti pensare che, secondo un orientamento dottrinale¹²⁵, un'eventuale carenza informativa potrebbe dar luogo a risarcimento anche in assenza del verificarsi di un danno all'integrità psico-fisica ed in condizioni di intervento eseguito a regola d'arte. La prescrizione di questi farmaci è oggi, dunque, un'operazione impegnativa e la correttezza della scelta va valutata sulla base delle conoscenze mediche e delle evidenze al momento disponibili nel rispetto dei doveri di informazione ed acquisizione del consenso. Anche in questo ambito il medico va incontro a responsabilità deontologica, responsabilità penale e responsabilità civile: ciò impone al professionista di conoscere caratteristiche, proprietà e differenze farmacologiche dei medicinali e, in piena scienza e coscienza, decidere di prescrivere il farmaco (biologico o biosimilare) più indicato nella piena consapevolezza che egli, per legge, è l'unico responsabile della prescrizione.

Il paziente, dal canto suo, dovrà essere sempre coinvolto e informato e, in caso di effetti collaterali (anche non immediati) avrà il dovere di segnalarli subito al medico curante. Si possono ora riportare alcuni casi pratici che sono stati frutto di studi e ricerche nel nostro Paese¹²⁶.

Una pronuncia giurisprudenziale rilevante, in tema di libertà prescrittiva, è quella del TAR della Basilicata¹²⁷ con la quale i giudici hanno annullato una delibera regionale nella quale si vincolava il medico a favorire il biosimilare a prezzo più basso rispetto al corrispettivo biologico, privilegiando il fattore della minore spesa; ma tale principio non può limitare la libertà prescrittiva del

¹²⁵ GUERRA G. Lo spazio risarcitorio per violazione del solo diritto all'autodeterminazione del paziente. Note a margine di un percorso giurisprudenziale. In Nuova giur. civ. comm. parte II. Roma: Cedam, 2010: fasc. 1.

¹²⁶ Da Cas R., Menniti Ippolito F., Ruggeri P.

¹²⁷ 283 Sentenza TAR Basilicata del 7 ottobre 2015, n. 610.

medico, che è e rimane l'unico responsabile della scelta terapeutica, come visto anche nel paragrafo precedente.

Volgendo l'attenzione sulla recentissima giurisprudenza, è opportuno anche segnalare la sentenza del TAR del Piemonte ¹²⁸, favorevole alla Regione ed alle linee guida adottate dall'Assessore alla Sanità, a discapito della casa farmaceutica Pfizer che aveva presentato ricorso contro la nota del 26 maggio 2017 contenente *“linee di indirizzo sull'utilizzo dei biosimilari nelle patologie dermatologiche”*.

I farmaci oggetto del contrasto sono da una parte il medicinale *biotech* “enbrel”, dall'altra il biosimilare “benepali” approvato lo scorso giugno, prodotto da biogen, che consente un risparmio quantificabile su base annua in circa tre milioni di euro. In base alla nota oggetto di impugnazione, è possibile per i medici prescrittori la sostituzione del medicinale “enbrel” con il biosimilare anche per i pazienti già in trattamento; il ricorrente chiedeva l'annullamento delle linee guida, poiché riteneva fossero idonee ad inficiare la libertà prescrittiva del medico curante, dal momento che impongono di indicare le ragioni cliniche per le quali viene prescritto il farmaco non aggiudicatario.

Tuttavia, il collegio ha respinto il ricorso presentato da Pfizer, ritenendo che le linee guida non possono essere dichiarate illegittime per il solo fatto che chiedono l'indicazione delle ragioni cliniche e, inoltre, perché non espongono il medico a nessuna forma di sanzione in caso di inappropriata prescrizione del farmaco non aggiudicatario della gara.

2.9 INFORMAZIONE DEL PAZIENTE

La capacità dei consumatori di comprendere il valore dei biosimilari è alla base della possibilità di una loro rapida diffusione. Questo aspetto presenta diverse complessità legate ai valori che una società trasmette e soprattutto

¹²⁸ Sentenza TAR Piemonte del 14 febbraio 2018 n. 217.

nella fiducia nelle proprie Istituzioni, sanitarie e non, nonché nelle case farmaceutiche, nei presidi ospedalieri e nei medici prescrittori.

Diversi studi econometrici hanno evidenziato come la domanda per farmaci sia piuttosto anelastica rispetto al prezzo, ma via via che vengono introdotti farmaci generici e si conferma la loro bontà, tale anelasticità si riduce. Pertanto, la domanda di farmaci assume maggiore sensibilità al prezzo sia per le ordinarie dinamiche concorrenziali, che per un'accresciuta fiducia nei prodotti.

Al riguardo, per monitorare al meglio le problematiche dal punto di vista dei pazienti, va rilevato quanto approfondito dal National Comprehensive Cancer Network¹²⁹. Da una serie di indagini sui pazienti-consumatori è stata individuata quale preoccupazione principale quella relativa alla sicurezza, all'efficacia e alla qualità dei farmaci biosimilari. È stato, altresì, evidenziato che una maggiore trasparenza e chiarezza della regolamentazione potrebbe contribuire ad evitare, o quantomeno, ridurre le attuali resistenze.

Quando queste condizioni sono rispettate, allora si genera una maggiore fiducia nello sviluppo scientifico in generale, e in concreto una migliore comprensione di come i farmaci biosimilari agiscono e quando la sostituzione rispetto all'*originator* può avvenire.

Il fattore dialogo, ossia comunicazione da parte del corpo sanitario, assume quindi una grande importanza, poiché la conoscenza la più completa possibile del farmaco biosimilare da parte del paziente, e dei suoi familiari, è fondamentale affinché venga accettato.

Anzi è consigliabile, ed alcuni paesi già lo prevedono, la costituzione di un *team* apposito per comunicare con i pazienti, per quest'ultimo rappresenterebbe un punto di forza notevole la disponibilità ad accedere ai dati predittivi dei due trattamenti, con farmaco *originator* e con biosimilare, che una volta comunicati al paziente rende quasi sempre molto più facile

¹²⁹ NCCN, *NCCN Biosimilars White Paper: Regulatory, Scientific, and Patient Safety Perspectives*, in *Journal of National Comprehensive Cancer Network*, 2011 (vol. 9) s1-s22.

l'accettabilità dell'uso del farmaco biosimilare¹³⁰. È, dunque, necessario attendere, ove possibile, il tempo necessario per effettuare studi clinici, dimostrare la sicurezza e l'efficacia del biosimilare. Gli studi prendono spesso lunghi periodi di tempo, ma debbono, in ogni caso, essere condotti in modo che prendano il tempo necessario per soddisfare *standard* di efficacia e di sicurezza ed assicurare che i pazienti con malattie gravi possano avere accesso a tutti i trattamenti disponibili.

Anche se il mercato dei farmaci, soprattutto quelli biologici, è notoriamente anelastico in relazione al prezzo, ciò non significa che l'economicità del farmaco non sia un elemento di scelta per il paziente, in particolare nei mercati dove quest'ultimo debba farsi carico, almeno in parte del costo dei farmaci, poiché in tal caso si trova a dover mediare fra la disponibilità/possibilità a spendere e la qualità del prodotto.

L'N.C.C.N. – che opera nel contesto USA¹³¹ – evidenzia che quando biosimilari sono disponibili e sono in grado di garantire una maggiore concorrenza ai farmaci biologici esistenti, l'effetto si riversa sul prezzo¹³².

Relativamente all'elasticità della funzione della domanda in relazione al prezzo, il Rapporto del *Patient Data Analysis* ha evidenziato che ben il 27% della popolazione USA nel 2011 ha superato il proprio limite massimo di copertura di farmaci¹³³, valore destinato certamente ad aumentare. Il dato appena richiamato “obbliga” le autorità americane ad agevolare l'accesso ai farmaci meno costosi, sia mediante l'introduzione di un meccanismo di competizione basato sul prezzo, sia nella eventuale rimodulazione della durata della protezione del brevetto e sia nella centralizzazione degli acquisti. Difatti,

¹³⁰ Flodmark C, Lilja K, Woehling H, Järholm K, *Switching From Originator to Biosimilar Human Growth Hormone Using Dialogue Teamwork: Single-Center Experience From Sweden*, in *Biologics in Therapy*, (2014)3:35-43.

¹³¹ Nel panorama europeo il fattore prezzo è certamente meno incidente rispetto a quello USA; in quest'ambito pertanto considerazioni più connesse a temi quali la sicurezza e l'efficacia incidono in misura maggiore.

¹³² Va ricordato che negli USA, per il modello di assistenza sanitaria, il costo dei farmaci è parzialmente o totalmente a carico dell'assicurato. Pertanto, il prezzo rende in questo contesto elastica la domanda. NCCN, *NCCN Biosimilars White Paper: Regulatory, Scientific, and Patient Safety Perspectives*, in *Journal of National Comprehensive Cancer Network*, 2011 (vol. 9) s1-s22.

¹³³ Patient Advocate Foundation, *Patient Data Analysis Report*, 2013.

acclarato che nel caso di farmaci biologici il prezzo dei farmaci dipende anche dalla quantità acquistata dai sistemi sanitari, una maggiore centralizzazione degli acquisti consente di disporre di un potere negoziale maggiore da parte dell'Amministrazione pubblica.

CAPITOLO TRE

Profili regolatori

3.1. NORMATIVA EUROPEA

Come abbiamo già visto con il termine “biosimilare” viene indicato un medicinale, autorizzato ad esito di una procedura registrativa in Europa, simile ad un prodotto biologico di riferimento già autorizzato e per il quale sia scaduta la copertura brevettuale. Un biosimilare ed il suo prodotto di riferimento, essendo ottenuti mediante processi produttivi differenti, non sono identici, ma essenzialmente simili in termini di qualità, sicurezza ed efficacia, anzi vi è la possibilità che, in taluni casi, il farmaco biosimilare possa essere ottenuto da processi produttivi più innovativi rispetto a quelli del farmaco di riferimento, così che il prodotto biosimilare può presentare profili di qualità, per esempio in termini di impurezze e di aggregati, persino migliori rispetto all’originatore.

Il concetto di “medicinale biologico simile” è stato introdotto nella legislazione dell’Unione Europea dalla direttiva 2001/83/CE e successive modificazioni, che, all’articolo 10, ha fornito una definizione implicita di prodotto biosimilare, successivamente recepita nella normativa italiana tramite il decreto legislativo n. 219/2006, all’articolo 10, punto 7, come segue: *“Quando un medicinale biologico simile a un medicinale biologico di riferimento non soddisfa le condizioni della definizione di medicinale generico a causa, in particolare, di differenze attinenti alle materie prime o di differenze nei processi di produzione del medicinale biologico e del medicinale biologico di riferimento, il richiedente è tenuto a fornire i risultati delle appropriate prove precliniche o delle sperimentazioni cliniche relative a dette condizioni. I dati supplementari da fornire soddisfano i criteri pertinenti di cui all’allegato tecnico sulla domanda di AIC e le relative linee guida. Non è necessario fornire i risultati delle altre prove e sperimentazioni contenuti nel dossier del medicinale di riferimento. Se i risultati*

presentati non sono ritenuti sufficienti a garantire l'equivalenza del biogenerico o biosimilare con il medicinale biologico di riferimento è presentata una domanda nel rispetto di tutti i requisiti previsti dall'articolo 8.”¹³⁴.

Nel settembre 2012 l'E.M.A. ha diffuso un documento in cui è riportata la seguente definizione: *“Per medicinale biosimilare si intende un medicinale sviluppato in modo da risultare simile a un medicinale biologico che è già stato autorizzato (il così detto “medicinale di riferimento”). I medicinali biosimilari, dunque, differiscono dai farmaci generici che hanno strutture chimiche più semplici e che sono considerati identici ai loro medicinali di riferimento. Il principio attivo di un biosimilare e quello del suo medicinale di riferimento sono di fatto la stessa sostanza biologica, tuttavia possono essere presenti differenze minori dovute alla loro natura complessa e alle tecniche di produzione. Come il medicinale di riferimento, il biosimilare presenta un certo grado di variabilità naturale. Un biosimilare viene approvato quando è stato dimostrato che tale variabilità naturale ed eventuali differenze rispetto al medicinale di riferimento non influiscono sulla sicurezza o sull'efficacia.”¹³⁵*

La normativa europea costituisce il primo esempio di regolamentazione del processo di autorizzazione dei biosimilari. A questa si sono ispirati l'Organizzazione Mondiale della Sanità (O.M.S.) e molti paesi in tutto il mondo, inclusi U.S.A., Canada, Australia e Giappone. Nell'Unione Europea, tutte le domande di autorizzazione all'immissione in commercio di medicinali biotecnologici, incluse quelle per i biosimilari, sono esaminate dall'E.M.A. attraverso una procedura centralizzata. Di conseguenza l'autorizzazione all'immissione in commercio che ne deriva è valida in tutti gli Stati Membri dell'Unione Europea. Ovviamente nulla vieta che altri medicinali di origine biologica possano anche essere autorizzati con procedure nazionali direttamente dalle Autorità regolatorie dei singoli Stati Membri, ma ciò deve avvenire sulla base degli stessi *standard* scientifici e regolatori richiesti da procedure centralizzate presso E.M.A.

¹³⁴ E.M.A./940451/2001:“E.M.A. Procedural advice for users of the Centralised Procedure for Similar Biological Medicinal Products applications”.

¹³⁵ Questions and Answers on biosimilar medicines E.M.A./837805/2011 del 27 settembre 2012.

Affinché tale procedura possa essere intrapresa, e anzitutto necessario che il prodotto di riferimento, al quale la domanda di autorizzazione all'immissione in commercio di un prodotto biosimilare si riferisce, sia un medicinale che abbia ottenuto un'autorizzazione all'immissione in commercio nell'E.A.A.¹³⁶ sulla base di un *dossier* di registrazione completo, in accordo con quanto previsto dall'articolo 8 della Direttiva 2001/83/EC. Un solo prodotto “*originator*” deve essere utilizzato negli studi comparativi al fine di poter disporre di dati facilmente comparabili e coerenti tra loro.

La linea guida E.M.A. del 23 ottobre 2014 “*Guideline on similar biological medicinal products*”¹³⁷ ha chiarito anche che, al fine di favorire lo sviluppo dei biosimilari e di evitare la ripetizione di studi clinici non necessari, è possibile condurre alcuni studi clinici e non clinici utilizzando come originatore anche un medicinale autorizzato al di fuori dell'E.E.A. da parte di un'Autorità regolatoria che opera con standard scientifici e regolatori pari a quelli dell'E.M.A., ossia i Paesi facenti parte dell'I.C.H.¹³⁸

Come previsto dalla normativa ed al fine di fornire orientamenti alle industrie produttrici, l'E.M.A. ha pubblicato dei *Concept Paper* e delle linee guida¹³⁹ per i prodotti biosimilari in genere, sia generali (CTD - Common Technical Document), sia specifiche (riguardanti aspetti specifici della dimostrazione della biosimilarità rispetto a parametri di qualità, studi non clinici e clinici). Inoltre, ha emanato ulteriori linee guida per le singole categorie di medicinali biosimilari (es. eritropoietine, ormone della crescita, G-CSF, anticorpi monoclonali, etc.). Tutte le linee guida sono revisionate con cadenza regolare in modo da riflettere l'esperienza acquisita con le procedure di autorizzazione di prodotti biosimilari già registrati, o comunque avviate, e tenere conto dell'evoluzione della scienza e della tecnologia.

¹³⁶ Area Economica Europea.

¹³⁷ CHMP/437/04 Rev 1.

¹³⁸ "International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use".

¹³⁹ http://www.E.M.A..europa.eu/E.M.A./index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content.

Poiché il principio attivo di un medicinale biosimilare è essenzialmente simile ma non identico a quello del medicinale biologico di riferimento, la documentazione che deve essere presentata per l'Autorizzazione all'Immissione in Commercio di un prodotto biosimilare è differente da quello dei farmaci generici (medicinali non biologici), per i quali oltre ai dati completi sulla qualità del prodotto, è generalmente sufficiente presentare i risultati degli studi di bioequivalenza¹⁴⁰.

Negli studi di qualità la comparabilità è stabilita con riferimento alla struttura molecolare e deve essere dimostrata tramite una completa caratterizzazione analitica, studi di legame al recettore (se applicabili), *biotest* e adeguati studi su animali, tutti da eseguire in modo rigorosamente comparativo tra biosimilare e prodotto di riferimento. L'esercizio di comparabilità pre-clinica e clinica è effettuato mediante specifici studi controllati di valutazione delle proprietà tossicologiche, del profilo farmacocinetico e farmacodinamico, della sicurezza e dell'efficacia clinica¹⁴¹.

L'esercizio di comparabilità è quindi basato su un confronto "testa a testa" tra il biosimilare e il medicinale di riferimento, secondo specifici *standard* di qualità, sicurezza ed efficacia, avendo definito a priori le differenze ritenute accettabili in quanto non clinicamente rilevanti.

Come richiesto dalla normativa europea, tutti i farmaci autorizzati alla commercializzazione devono presentare una denominazione commerciale che può essere rappresentata da un nome di fantasia (*brand*) oppure dalla denominazione del principio attivo seguita da un marchio o dal nome dell'azienda titolare dell'A.I.C. Pertanto, ogni farmaco biologico, inclusi i biosimilari, è chiaramente identificabile attraverso una denominazione univoca formalmente approvata dalle Autorità regolatorie competenti come parte del

¹⁴⁰ Dir. 152 2003/63/EC, Ann I, P.II.

¹⁴¹ Con riferimento, in particolare, ai dati di qualità, per il prodotto biosimilare devono essere dimostrati i requisiti previsti dal Modulo 3, come definiti dall'Allegato I alla Direttiva 2001/83/EC e ss.mm., nonché soddisfatti i requisiti tecnici previsti dalla Farmacopea Europea e ogni altro requisito addizionale previsto dalle linee E.M.A. e ICH. Gli studi clinici che portano alla registrazione di un farmaco biosimilare sono consultabili sull'EPAR del farmaco stesso.

processo di autorizzazione. La denominazione commerciale approvata, insieme al numero di lotto, è importante per una chiara identificazione del farmaco ai fini del monitoraggio delle reazioni avverse e per raccogliere le informazioni sul farmaco e, quindi, garantirne la tracciabilità.

I medicinali biosimilari sono prodotti secondo gli stessi *standard* qualitativi richiesti per gli altri medicinali (es. prodotti di sintesi chimica e biologici di riferimento) ed i produttori sono tenuti ad istituire, secondo le normative vigenti, un sistema di farmacovigilanza per il monitoraggio della sicurezza del prodotto.

Tale sistema di farmacovigilanza è sottoposto a controlli da parte delle Autorità regolatorie sia in fase pre-autorizzativa sia durante la commercializzazione. Ogni azienda è tenuta a presentare, unitamente alla domanda di autorizzazione all'immissione in commercio, un piano di gestione del rischio (“*Risk Management Plan*” – E.U.-R.M.P.). L'E.U.-R.M.P. deve esplicitare in dettaglio il sistema di gestione del rischio, descrivendo il profilo di sicurezza del farmaco, tenendo conto anche di quello del corrispondente medicinale di riferimento, e delineare le modalità con cui il produttore continuerà a monitorare la sicurezza e l'efficacia del medicinale e le misure che i titolari dell'autorizzazione intendono introdurre per prevenire o minimizzare gli eventuali rischi durante l'uso del medicinale, ivi compresa un'eventuale modificazione dell'efficacia nella pratica clinica. L'E.U.-R.M.P. deve essere approvato dalle Autorità competenti prima che il farmaco sia commercializzato. Ogni farmaco biosimilare autorizzato dall'E.M.A. o da qualsiasi altra Autorità nazionale europea ha uno E.U.-R.M.P.

La denominazione del principio attivo o I.N.N.¹⁴² viene valutata e registrata dall'Organizzazione mondiale della sanità a seguito della presentazione di una domanda da parte del produttore del medicinale. Rispetto ai farmaci biologici e biotecnologici l'O.M.S. adotta un sistema di denominazione formulato da un

¹⁴² *International Non Proprietary Name.*

apposito comitato di esperti dell'O.M.S. (I.N.N. *Expert Group*). La metodologia corrente di denominazione di prodotti biologici è attualmente in revisione, in particolare si stanno studiando diversi approcci per sviluppare un nuovo sistema di nomenclatura dei farmaci biologici.

La normativa europea in materia di farmacovigilanza, in particolare la Direttiva 2010/84/EU, prevede che per tutti i prodotti medicinali nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) e nel Foglio Illustrativo debba essere incluso un testo *standard* che incoraggi gli operatori sanitari ed i pazienti a segnalare qualsiasi sospetta reazione avversa, in conformità con i sistemi nazionali di segnalazione spontanea. Per le comunicazioni di A.D.R.¹⁴³ relative ai prodotti biologici, inclusi i biosimilari, è richiesta la chiara identificazione del farmaco e di particolare importanza. Pertanto, la legislazione europea richiede che in ogni segnalazione di reazioni avverse ad un farmaco biologico, la denominazione del prodotto, così come approvato, ed il numero di lotto debbano essere incluse nella relazione di A.D.R.

Inoltre, la menzionata Direttiva 2010/84/EU classifica i medicinali biologici e i biosimilari come “priorità” per le attività di farmacovigilanza e ne impone l’inclusione in una specifica lista di prodotti soggetti a monitoraggio addizionale¹⁴⁴. La medesima Direttiva prevede, inoltre, che i medicinali sottoposti a monitoraggio addizionale debbano riportare un triangolo nero capovolto nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto e nel Foglio Illustrativo. I medicinali restano soggetti a monitoraggio addizionale per un

¹⁴³ *Adverse Drug Reaction*.

¹⁴⁴ Sono sottoposti a monitoraggio addizionale tutti i nuovi medicinali autorizzati in EU a partire dal gennaio 2011; tutti i farmaci biologici, inclusi i vaccini e i prodotti derivati dal plasma, autorizzati in EU a partire dal gennaio 2011; i farmaci ai quali sia stata rilasciata un'autorizzazione condizionale (*conditional approval*, dove il titolare dell'AIC deve fornire ulteriori dati circa il medicinale) oppure approvati in circostanze eccezionali (casi in cui persistono specifiche ragioni per cui il produttore non possa fornire un set completo di dati); medicinali per i quali le autorità competenti richiedono l'esecuzione di ulteriori studi, ad esempio sul loro utilizzo nel lungo termine o sugli effetti indesiderati rari osservati nel corso degli studi clinici. Qualsiasi farmaco, inoltre, può essere sottoposto a monitoraggio addizionale sulla base del parere del *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee* (PRAC).

periodo di cinque anni o fino a quando non siano venute meno le condizioni che hanno determinato richiederla necessita di tale monitoraggio¹⁴⁵.

Rispetto a tali attività, la presenza, presso l'A.I.F.A., della Rete Nazionale di Farmacovigilanza rappresenta uno strumento essenziale di implementazione della recente legislazione europea che consentirà di aumentare la trasparenza, la comunicazione e la fiducia tra le istituzioni e i cittadini per il corretto utilizzo dei farmaci biologici e biosimilari.

Infine, sempre la Direttiva 2010/84/EU¹⁴⁶, dispone che l'autorizzazione all'immissione in commercio possa essere subordinata alla condizione di eseguire studi post-autorizzazione di sicurezza (P.A.S.S.¹⁴⁷) e/o di efficacia (P.A.E.S.¹⁴⁸). Gli studi P.A.S.S. hanno l'obiettivo di identificare, caratterizzare e quantificare un rischio per la sicurezza o confermare il profilo di sicurezza del farmaco, oppure misurare l'efficacia delle misure di gestione dei rischi durante la commercializzazione del farmaco (in questo ambito rientrano, nello specifico, i fenomeni di immunogenicità che rappresentano un problema di sicurezza essenziale di qualsiasi farmaco biologico e che sono obbligatoriamente gestiti nell'E.U.-R.M.P.). Gli studi P.A.E.S. hanno, invece, l'obiettivo di valutare e confermare l'efficacia in casi in cui esistano incertezze relative ad alcuni aspetti dell'efficacia che possono essere chiarite solo dopo la sua commercializzazione¹⁴⁹.

I farmaci biologici sono spesso autorizzati per più indicazioni terapeutiche. L'extrapolazione delle indicazioni è stata riconosciuta dall'E.M.A., che afferma

¹⁴⁵ E.M.A. Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) al link:

http://www.E.M.A..europa.eu/E.M.A./index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000345.jsp&mid=WC0b01ac058058f32c

¹⁴⁶ consultabile sul sito dell'E.M.A. al seguente indirizzo link:

http://www.E.M.A..europa.eu/E.M.A./index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000199.jsp&mid=WC0b01ac05800250b3.

¹⁴⁷ Post-Authorization Safety Studies.

¹⁴⁸ post-authorisation efficacy study.

¹⁴⁹ A.I.F.A. "FAQ per la gestione delle segnalazioni nell'ambito della Rete Nazionale di Farmacovigilanza" (aggiornamento marzo 2014), pubblicato sul portale dell'Agenzia, che riporta "Domande e risposte" volte fornire indicazioni pratiche ai Responsabili di Farmacovigilanza per l'espletamento delle attività di farmacovigilanza, alla luce dei cambiamenti normativi introdotti e per facilitare l'inserimento in Rete nazionale di Farmacovigilanza (RNF) delle informazioni riportate sulla scheda di sospetta reazione avversa (ADR) al link: <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/farmacovigilanza-faq>.

che: "Nel caso in cui il farmaco originatore sia autorizzato per più di una indicazione, l'efficacia e la sicurezza del farmaco biosimilare devono essere confermate o, se necessario, dimostrate separatamente per ogni singola indicazione. In taluni casi può essere possibile estrapolare la somiglianza terapeutica dimostrata in un'indicazione ad altre indicazioni autorizzate per il medicinale di riferimento. La giustificazione per l'estrapolazione dovrà tener conto, ad esempio, dell'esperienza clinica, dei dati disponibili in letteratura, del meccanismo d'azione e dei recettori coinvolti nelle diverse indicazioni. Devono anche essere investigati eventuali problemi di sicurezza in differenti sottopopolazioni. In ogni caso, l'azienda produttrice deve giustificare l'approccio utilizzato durante lo sviluppo del prodotto consultando l'E.M.A. per eventuali chiarimenti di natura scientifica e regolatoria prima dell'inizio del programma di sviluppo".¹⁵⁰.

La possibilità di estrapolare alcune indicazioni si basa sempre sulla dimostrata comparabilità tra il biosimilare e il prodotto di riferimento rispetto agli standard di qualità, sicurezza ed efficacia nella specifica indicazione del prodotto di riferimento approvato. Solo dopo che siano state dimostrate la comparabilità della qualità e la comparabilità pre-clinica e clinica, è ammissibile che nel dossier di un prodotto biosimilare si faccia riferimento ai dati clinici ottenuti con il prodotto di riferimento e descritti nella letteratura e nei relativi dossier.

Va, altresì, sottolineato che il *Committee for Medicinal Products for Human Use* (C.H.M.P.) dell'E.M.A. stabilisce caso per caso se le indicazioni multiple possano essere estrapolate sulla base di considerazioni ed evidenze scientifiche derivanti da un approfondito esercizio di comparabilità. Tale estrapolazione non è, pertanto, automatica.

3.2. NORMATIVA INTERNA GENERALE.

In Italia, la legge n. 648/96 ha previsto, tra l'altro, che per il trattamento di una patologia, per la quale non sia disponibile una valida alternativa

¹⁵⁰ EMEA/CHMP/BMWP/42832/2005.

terapeutica possono essere impiegati ed erogati a carico del S.S.N. farmaci autorizzati per altra indicazione terapeutica (utilizzo *off-label*) e per i quali siano disponibili dati di sicurezza ed efficacia raccolti in studi clinici almeno di fase II, previo parere della C.T.S.¹⁵¹ dell'A.I.F.A.

I medicinali che acquisiscono parere favorevole dalla C.T.S. vengono inseriti in un apposito elenco, così come stabilito dal Provvedimento del 20 luglio 2000 “*Istituzione dell'elenco delle specialità medicinali erogabili a totale carico del Servizio Sanitario nazionale ai sensi della legge n.648/96*”.

Il medesimo provvedimento ha indicato come requisiti minimi affinché un farmaco venga inserito in tale elenco, e sia dunque a carico del S.S.N., non solo la mancanza di alternative terapeutiche valide, ma anche la disponibilità di dati di sicurezza ed efficacia raccolti in studi clinici almeno di fase II.

Poiché anche i prodotti biologici possono essere utilizzati per l'uso *off-label*, nel caso di un medicinale biosimilare il cui corrispondente medicinale biologico di riferimento sia già stato autorizzato per l'utilizzo *off-label* e sia, quindi, presente nel richiamato elenco l'inserimento del biosimilare non è automatico, ma verrà verificato caso per caso dalla C.T.S., che si riserva la possibilità di effettuare le proprie valutazioni sulla base delle evidenze e della letteratura disponibili, dell'esperienza clinica e dell'eventuale riconducibilità dell'azione terapeutica ad un identico meccanismo d'azione.

I farmaci biologici rappresentano una risorsa terapeutica essenziale per il trattamento di una varietà di malattie gravi e debilitanti, per molte delle quali non erano in passato disponibili opzioni terapeutiche efficaci. Per motivi di sviluppo e produzione del farmaco, questi medicinali sono gravati da costi particolarmente onerosi per il S.S.N., per il quale la corretta allocazione delle risorse terapeutiche ed economiche rappresenta una sfida costante. In questo scenario i medicinali biosimilari possono svolgere un ruolo nodale offrendo l'opportunità di garantire l'accesso ai farmaci biologici per tutti i pazienti che

¹⁵¹ Commissione consultiva Tecnico Scientifica.

ne necessitano e contribuendo, nel contempo, alla sostenibilità finanziaria dei sistemi sanitari. La commercializzazione dei farmaci biosimilari può contribuire a migliorare l'accesso ai farmaci in due modi: in primo luogo i biosimilari possono rendere farmaci biologici poco accessibili, perché ad alto costo, più sostenibili e fruibili, innescando meccanismi di competitività dei mercati che determinano riduzione dei prezzi; in secondo luogo, i risparmi generati dall'utilizzo dei biosimilari possono contribuire al finanziamento di nuovi farmaci, anche biotecnologici, rendendo sempre più accessibile l'innovazione terapeutica.

Il mercato europeo per i biosimilari è in rilevante espansione, non solo per le aziende produttrici di questi farmaci, ma anche per i sistemi sanitari che sostengono i costi di tali prodotti. Tuttavia è da evidenziare che esistono notevoli differenze tra gli Stati Membri dell'U.E. relativamente sia ai tassi di utilizzo dei biosimilari sia alle politiche di fissazione e regolazione dei prezzi.

In Italia le procedure di definizione del prezzo e della rimborsabilità prevedono, in analogia alle procedure dei farmaci equivalenti o generici, che il prezzo dei prodotti biosimilari sia fissato, mediante una procedura negoziale condotta dall'A.I.F.A. con il produttore¹⁵², ad un valore di prezzo inferiore almeno del 20% rispetto al prezzo del prodotto biologico di riferimento¹⁵³.

Lo sviluppo e l'utilizzo dei farmaci biosimilari rappresentano un'opportunità essenziale per l'ottimizzazione dell'efficienza dei sistemi sanitari ed assistenziali, avendo la potenzialità di soddisfare una crescente domanda di salute, in termini sia di efficacia e di personalizzazione delle terapie sia di sicurezza d'impiego.

¹⁵² Delibera CIPE 1° febbraio 2001

¹⁵³ Il Decreto Legge 13 settembre 2012, n. 158 coordinato con la Legge di conversione 8 novembre 2012, n. 189 aveva introdotto per i farmaci generici e biosimilari un meccanismo di riduzione automatica del prezzo e la garanzia della medesima classificazione di rimborsabilità degli originatori, laddove tali riduzioni di prezzo risultassero convenienti per il SSN. Il Decreto ministeriale del 4 aprile 2013 aveva poi definito i "Criteri di individuazione degli scaglioni per la negoziazione automatica dei generici e dei biosimilari" (pubblicato su GU n. 131 del 6 giugno 2013), individuando le riduzioni "convenienti" per il S.S.N. Successivamente la sentenza del TAR Lazio, sez. III Quater, n. 3803/2014 resa su ricorso ha annullato il Decreto ministeriale del 4 aprile 2013.

I medicinali biosimilari rappresentano, dunque, uno strumento irrinunciabile per lo sviluppo di un mercato dei biologici competitivo e concorrenziale, necessario alla sostenibilità del sistema sanitario e delle terapie innovative, mantenendo garanzie di efficacia, sicurezza e qualità per i pazienti e garantendo loro un accesso omogeneo e tempestivo ai farmaci innovativi, pur in un contesto di razionalizzazione della spesa pubblica.

La diffusione nella pratica clinica dei farmaci biosimilari comporta un ruolo propositivo delle Autorità regolatrici della materia, nonché dei diversi soggetti del S.S.N., a livello nazionale e locale, che dovranno incaricarsi di regolamentarne l'introduzione nel nostro paese.

In Italia la prima norma statale che fa riferimento esplicito ai farmaci biosimilari è rappresentata da un provvedimento del 2006¹⁵⁴ nel quale si sottolinea la necessità di condurre studi pre-clinici e clinici per dimostrare l'efficacia e la sicurezza dei farmaci biologici e biosimilari al fine di ottenere l'autorizzazione per la loro entrata nei mercati.

Successivamente il Decreto del Ministero della Salute 4 aprile 2013¹⁵⁵ ha provveduto a definire le fasce di riduzione del prezzo di vendita nei confronti del farmaco di riferimento e il Decreto Enti locali¹⁵⁶ (art. 9 *ter*, comma 11, decreto legge n. 78/2015) ha stabilito, che l'Agenzia desse inizio a una nuova procedura di contrattazione sul prezzo alla scadenza del brevetto sul principio attivo di un farmaco biologico.

Sono sorte, tuttavia, diverse problematiche in riferimento a queste norme, tanto che il TAR del Lazio, sez. III, con sentenza n. 3803 del 2014 ha annullato il decreto ministeriale del 4 aprile 2013 in riferimento alla disposizione che richiama il valore medio della spesa sostenuta dal S.S.N. per il medicinale ancora coperto da brevetto per calcolare la riduzione di prezzo

¹⁵⁴ D. Lgs. n. 219/2006.

¹⁵⁵ "Criteri di individuazione degli scaglioni per la negoziazione automatica dei generici e dei biosimilari". (13A04795) Pubblicato nella Gazzetta Ufficiale del 6 giugno 2013 n. 131.

¹⁵⁶ "Disposizioni urgenti in materia di enti territoriali. Disposizioni per garantire la continuità dei dispositivi di sicurezza e di controllo del territorio. Razionalizzazione delle spese del Servizio sanitario nazionale nonché norme in materia di rifiuti e di emissioni industriali". (15A06371) Pubblicato nella Gazzetta Ufficiale del 14 agosto 2005 n. 188.

del biosimilare, senza fare alcuna distinzione tra le varie e specifiche forme di confezionamento e commercializzazione del medicinale e, d'altra parte, il C.P.R.¹⁵⁷ dell'A.I.F.A.¹⁵⁸ ha precisato come fosse necessaria la negoziazione dei prezzi dei nuovi farmaci equivalenti o biosimilari secondo la procedura che vigeva prima dell'entrata in vigore del decreto annullato.

Nel Decreto Balduzzi¹⁵⁹ si specifica che al farmaco generico o biosimilare si debba applicare la stessa classe di rimborso dell'originatore, senza contrattazione del prezzo, a condizione che il prezzo proposto dall'azienda sia ritenuto di evidente convenienza per il S.S.N. Per quanto riguarda il prezzo dei biosimilari la stessa disposizione normativa (art. 12 comma 6) ha introdotto la possibilità di ottenere l'automatica attribuzione a carico del S.S.N. nei casi in cui l'azienda produttrice proponga un prezzo di vendita di convenienza.

Il quadro italiano (nazionale) regola, dunque, solo in parte gli acquisti dei biosimilari, rimandando alle indicazioni europee e delle singole Regioni.

Va ricordato che le diverse Regioni negli scorsi anni hanno emanato direttive a favore dell'indicazione del principio attivo come riferimento anche per le gare di acquisto dei farmaci biologici. Tali iniziative regionali sono state possibili grazie ad un contesto giuridico favorevole consolidato da due sentenze del Consiglio di Stato.

Nel 2009 e 2011¹⁶⁰, la Corte ha, infatti, affermato che, in base allo stato delle conoscenze, biosimilari e originatori *“possono essere usati come equivalenti?”* con la *“cautela, una volta iniziato il trattamento con un prodotto (non importa quale), di proseguirlo sempre con lo stesso prodotto”*. Viene perciò riconosciuto il principio di equivalenza terapeutica e pertanto le gare sono bandite a lotto unico, mettendo in concorrenza originatori e biosimilari; è garantita altresì la continuità terapeutica per i pazienti già in trattamento ma i medici sono tenuti

¹⁵⁷ Comitato prezzi e Rimborso.

¹⁵⁸ Comunicato A.I.F.A. del 2 dicembre 2014.

¹⁵⁹ Decreto legge del 13 settembre 2012, n. 158, convertito dalla Legge 8 novembre 2012, n. 189.

¹⁶⁰ Sentenza del Consiglio di Stato n. 7690 del 2009 e n. 7691 del 2009 e Sentenza del Consiglio di Stato n. 3572 del 2011.

a prescrivere il prodotto vincitore nei pazienti *naïve*, dovendo essere motivata per iscritto qualsiasi eccezione.

3.3. NORMATIVA REGIONALE.

Diverse Regioni hanno già emanato decreti che orientano alla prescrizione dei biosimilari per il trattamento dei pazienti "*drug naïve*", ossia quelli mai trattati in precedenza. Si prevede, inoltre, che il medico debba motivare la scelta di non prescrivere il farmaco a minor costo al paziente *naïve*; per i pazienti in trattamento con il biologico *originator* è garantita la continuità terapeutica, per cui il medico può continuare la terapia già iniziata.

In linea di principio, nel nostro Paese si sono rilevate due posizioni: la prima è quella della non sostituibilità automatica tra farmaco biotecnologico '*originator*' e biosimilare. La sostituzione può essere operata solo con il consenso del medico curante, con l'indicazione implicita della non equivalenza terapeutica¹⁶¹ tra biofarmaci. Ciò impone che il rapporto di equivalenza debba essere accertato caso per caso, con un'istruttoria pre-gara volta a determinare per quali indicazioni i farmaci diversi possono essere ritenuti equivalenti; la seconda è quella che privilegia il principio dell'equivalenza terapeutica tra le due categorie di prodotti¹⁶².

La scelta di quasi tutte le stazioni appaltanti è stata quella di confermare l'indispensabilità della gara fra *originator* e biosimilare, poiché è prioritario il principio della concorrenza. Infatti, è ormai invalsa la considerazione che, ad esempio, tutti i prodotti a base di epoetina alfa rispondono alle stesse esigenze terapeutiche, e sono parimenti efficaci e che non è possibile affermare la superiorità qualitativa di alcuno di essi - "*originator*" incluso - rispetto agli altri.

¹⁶¹ Per equivalenza terapeutica si intende: "gruppo di farmaci che, in rapporto all'indicazione terapeutica principale, hanno in comune il meccanismo d'azione e sono caratterizzati da una efficacia clinica ed un profilo di effetti indesiderati pressoché sovrapponibile, pur potendo i singoli farmaci diversificarsi per indicazioni terapeutiche aggiuntive..." (Gazzetta Ufficiale n. 155 del 5 luglio 1999).

¹⁶² Segnalazione pubblicata sul Bollettino AGCM n. 11/2011.

Quindi, secondo tale impostazione, è corretto bandire una gara fra farmaci biotecnologici e biosimilari a lotto unico legato al fabbisogno prevalente, ossia al fabbisogno ipotizzato per il trattamento delle patologie in cui essi sono effettivamente interscambiabili ed equivalenti. Con questo tipo di gare viene anche garantita la libertà prescrittiva del medico, che può comportare la necessità di acquistare separatamente e direttamente anche farmaci non aggiudicati.

In sostanza i criteri scientifici e normativi adottati dalle Regioni possono racchiudersi nei seguenti profili: non sostituibilità automatica; garanzia della continuità terapeutica; principio di equivalenza terapeutica, con la conseguenza che la gara di appalto possono essere bandite a lotto unico¹⁶³; invito ai medici prescrittori a prescrivere il lotto vincitore nei pazienti *naïve*, con obbligo di motivazione scritta delle eccezioni.

Ogni Regione seguendo tali principi ha emanato atti normativi che regolamentano la sostituibilità e l'intercambiabilità con il prodotto di riferimento. Inoltre, per il contesto giuridico favorevole e la necessità di contenere la spesa ospedaliera la scelta di molte Regioni è stata quella di emanare direttive a favore del lotto unico.

Ad oggi tutte le gare effettuate in questo modo, ossia con raffronto concorrenziale tra farmaci biologici sono state dichiarate legittime dalla giurisprudenza sia dei Tribunali Amministrativi Regionali che del Consiglio di Stato. Infatti, oramai granitica giurisprudenza mette in evidenza l'opportunità del maggior *favor* verso l'apertura concorrenziale e consente la partecipazione alle gare anche ai produttori di farmaci biosimilari, anche in considerazione della circostanza che la dimostrazione di similarità implica una equivalenza

¹⁶³ La giurisprudenza però consegna pareri circa la non censurabilità della scelta di porre i due prodotti (originator e biosimilare) in lotti distinti, anziché in un lotto unico, purché questa si accompagni alla congruità del rapporto percentuale del fabbisogno di ciascuna tipologia di farmaco, sulla scorta di una indagine sulle indicazioni terapeutiche e sulle condizioni cliniche (cfr. sentenza TAR Lombardia n. 817/2011 e TAR Sardegna n. 136/2011: “La scelta di operare un confronto concorrenziale tra le due tipologie di farmaci non è, pertanto, esclusa in radice ma va motivata in relazione alle esigenze cliniche, dalla cui valutazione deve emergere anche il livello del fabbisogno da acquisire mediante la procedura di gara pubblica; e quindi anche la distribuzione del fabbisogno tra il farmaco biotech e quello biosimilare”).

terapeutica e, di conseguenza, l'intercambiabilità sarebbe ammessa sotto il profilo normativo.

Tuttavia la giurisprudenza amministrativa ha giustamente tenuto conto anche del consolidato principio della libertà di prescrizione del medico curante in relazione ad indicazioni penetranti regionali. Pertanto, è prevista “...la possibilità che il medico richieda uno specifico medicinale [a base di un principio attivo che ha anche un suo biosimilare] [anche se più costoso] [...] previa la compilazione di una specifica relazione.

Il previsto obbligo di compilazione della relazione da un lato non possa considerarsi, di per se, limitativo della libertà prescrittiva del medico, che attraverso questa specifica procedura potrà comunque ottenere l'utilizzazione del farmaco da lui ritenuto maggiormente appropriato al caso di specie; dall'altro non possa considerarsi adempimento privo di utilità anche quando la prescrizione si riferisca a pazienti non naïve, tenendo conto che anche per i pazienti di questo tipo, secondo il position paper dell'A.I.F.A. e l'ulteriore letteratura scientifica richiamata nell'atto d'appello, sussistono casi in cui il farmaco già utilizzato può o addirittura deve essere sostituito con un altro biosimilare (quando la precedente esposizione al farmaco sia sufficientemente distante nel tempo e quando dall'impiego dello specifico farmaco siano emersi degli inconvenienti per il paziente).”¹⁶⁴.

¹⁶⁴ Consiglio di Stato, Ordinanza n. 4516/2015.

Provvedimenti regionali sui biosimilari¹⁶⁵

Regione	riferimento normativo	sostituibilità e intercambiabilità	prescrizione nei pazienti naïve	continuità terapeutica
Basilicata	DGR 492/2014	sì – solo prescrittore	sì	sì
Campania	DCA 15/2009	no	sì	sì
	Circ. 350/2010			
	DCA 27/2013			
Calabria	DCA 37/2014	sì – solo prescrittore	sì	sì
Emilia Romagna	DGR 1540/2006	sì – solo prescrittore	sì	sì
	DGR 2129/2010			
	DGR 490/2011			
	Doc. PTR 152/2011			
Friuli Venezia Giulia	LR 14/2011	sì – solo prescrittore	sì (almeno 80% dei pazienti naïve)	sì
	DGR 153/2015			
Lombardia	DGR 2989/2014		sì	sì
Liguria	DGR 878/2014	sì – solo prescrittore	indifferente nella prescrizione	sì
Marche	DGR 1152/2011	sì – solo prescrittore	sì	sì
	DGR 528/2012			
	DGR 974/2014			
	Linee attuazione PSR			
Molise	Dec. 5/2010	sì – solo con parere del prescrittore	sì	sì
	Dec. 81/2010			
Piemonte	DGR 49/2007	sì (anche dal farmacista) con l'eccezione dell'oncoematologia	sì	
	DGR 51/2007			
	DGR 49-1620/2011			
	DGR 51-1622/2011			
Puglia	DGR 216/2014	sì (anche dal farmacista) ⁶⁸	sì	sì
Sardegna	Del. 20-5/2011	sì – solo prescrittore	sì	sì
Sicilia	Dec. Ass. 540/2014	sì – solo prescrittore	sì	sì
Toscana	Del. 592/2010	sì – solo prescrittore	sì	sì
Umbria	DGR 799/2013		sì (dopo valutazione post-gara)	
Valle d'Aosta	DGR 1875/2014		sì	
	DGR 240/2015			
Veneto	Dec. 34258/2011	sì – solo prescrittore	sì	sì
	DGR 2525/2013			
	DGR 384/2014			

¹⁶⁵ Casadei G, *Biosimilari e sostituibilità: a che punto siamo?* in *Giornale Italiano di Farmacoeconomia e Farmacoutilizzazione* 2013, 2 (5): 11-19.

I provvedimenti assunti dalle regioni italiane per la diffusione dell'uso dei biosimilari

Regione	Norma o provvedimento	Dettaglio Norma o provvedimento	Obiettivi di risparmio / Target prescrittivi	Indirizzo prescrizione pazienti drug-naive	Indirizzo prescrizione pazienti in trattamento	Indicazioni sull'uso	Acquisti	Altri aspetti
P.A. Bolzano	DGP n. 1917 del 17-12-2013.	Indirizzi programmati all'ASP, basati sulla metodica della Balanced Scorecard. Anno 2013	Incremento uso fam. biosimilari 3 cat. terap. (GCSF, eritropoietina e somatotropina) di almeno 20% a livello az. rispetto al 2012.					
P.A. Trento	Reg. delib. n. 1493/2013	APSS di Trento - Piano di miglioramento APSS 2013 - 2015 iniziativa Riqualficazione della spesa farmaceutica				Valutazione critica e introduzione nella pratica clin. di biosimilari: somatotropina, eritropoietina, filgrastim.		
Liguria	DGR 581 18-5-2012 All. A	Piano di qualificazione dell'assistenza farm. territoriale e ospedaliera (2011-2012) - 2° ann.		Per la sentenza del CdS n. 3572/2011 per pazienti non ancora trattati è indifferente il prodotto.	Obbligo di continuità terapeutica, salvo "inconvenienti" con il farmaco utilizzato		Insostenibilità della richiesta dell'azienda produttrice dell'originator di essere esentata dalla procedura di gara.	
Liguria	DGR 698 del 6-6-2014	Piano di qualificazione dell'assistenza farm. territoriale e ospedaliera (2013-2014) 2° ann.	Il medico deve dare alla farmacia le motivazioni della scelta di dare a pz onco-ematologici non trattati farmaci stimolanti l'eritropoiesi (ESA) e/o stimolanti i fattori di crescita della serie granulocitaria diversi da quelli aggrudicati	Per pazienti non ancora trattati è indifferente il prodotto.	Per pazienti già trattati con un prodotto basato su un certo principio attivo biotecnologico, si deve usare lo stesso prodotto e non altri pur con lo stesso principio attivo, salvo problemi da richiedere un cambio.	Il medico curante, con adeguata motivazione e documentazione, valuta se un pz naive ha speciali condizioni clin. da consigliare l'uso di un prodotto specifico invece di altri similari.	I prodotti (originator e similari) non equivalenti in senso stretto possono essere usati come se fossero equivalenti, nella generalità dei casi, salvo eccezioni	Per il monitoraggio delle prescrizioni di epoetine e fattori stimolanti la crescita granulocitaria si deve, nella valorizzazione in file F, compilare il campo ICD9-CM della diagnosi emessa.

Grande attenzione merita una ricerca effettuata su larga scala in sei Regioni italiane (Toscana, Umbria, Lazio, ASL Caserta, ULSS Treviso e ASP Palermo) su una popolazione complessiva di circa 13 milioni di persone, che tra gli anni 2009 – 2015 ha documentato uno *switch* frequente (circa il 15 – 20 %) di epoetine tra *originator* e biosimilare, dopo la loro immissione in commercio nel 2007 nel primo anno di trattamento, distinguendo tra *switch* semplice (un solo cambio terapeutico), multiplo (dispensazione di almeno due epoetine diverse) e *switch back* (due o più *switch*), documentando come sia frequente nella pratica clinica un cambio terapeutico tra epoetine, ma, al tempo stesso, come nella pratica clinica la sicurezza d'uso dei biosimilari dell'epoetina sia sovrapponibile a quella del farmaco *originator*¹⁶⁶.

Risultati positivi arrivano anche da un'indagine effettuata dall'Università degli Studi di Catanzaro dopo l'approvazione, nel 2013, del primo biosimilare di *inflimax* per il trattamento di numerose patologie infiammatorie: sono state monitorate le prescrizioni del biosimilare dell'*inflimax* in ambito gastroenterologico, tra ottobre 2016 e aprile 2017, osservando 15 pazienti, in

¹⁶⁶ Centro Studi e Ricerche sulle Biotecnologie Sanitarie e Settore Biotech – Terzo rapporto di ricerca 2015.

prevalenza uomini, con il risultato che, a fronte di un abbassamento della spesa totale, 2.967,18 euro contro i 4.165,70 dell'*originator*, un solo paziente ha dovuto effettuare un cambio terapeutico e tornare quindi all'uso del farmaco di marca a causa di scarso controllo della malattia, dimostrando come i biosimilari siano una opportunità per la sostenibilità del sistema. Addirittura un recente studio del Dipartimento di Epidemiologia del Servizio Sanitario Regionale del Lazio ha dimostrato come il rischio di mortalità nei pazienti oncologici curati con farmaci biosimilari stimolanti l'eritropoiesi sia minore nei confronti degli originatori in un periodo di osservazione di sei mesi; l'analisi è stata svolta su un campione di 2.070 utilizzatori e i dati sono stati approfonditi tramite un algoritmo sviluppato sulla base del sistema informativo sanitario.

3.3.1. LE FORME DI ACQUISTO DEI FARMACI BIOSIMILARI.

Attualmente la normativa di riferimento in materia di acquisto dei farmaci biosimilari è dettata dal D.L. n. 95, del 6 luglio 2012, convertito con legge 135/2012 e successivamente modificato con la legge di stabilità per l'anno 2017 (legge 232/2016), la quale ha introdotto il comma 11-quater nell'art. 15.

Tale comma così recita: "L'esistenza di un rapporto di biosimilarità tra un farmaco biosimilare e il suo biologico di riferimento sussiste solo ove accertato dalla European Medicine Agency (E.M.A.) o dall'Agenzia italiana del farmaco, tenuto conto delle rispettive competenze. Non è consentita la sostituibilità automatica tra farmaco biologico di riferimento e un suo biosimilare né tra biosimilari. Nelle procedure pubbliche di acquisto per i farmaci biosimilari non possono essere posti in gara nel medesimo lotto principi attivi differenti, anche se aventi le stesse indicazioni terapeutiche. Al fine di razionalizzare la spesa per l'acquisto di farmaci biologici a brevetto scaduto e per i quali siano presenti sul mercato i relativi farmaci biosimilari, si applicano le seguenti disposizioni:

a) le procedure pubbliche di acquisto devono svolgersi mediante utilizzo di accordi-quadro con tutti gli operatori economici quando i medicinali sono più di tre a base del medesimo

principio attivo. A tal fine le centrali regionali d'acquisto predispongono un lotto unico per la costituzione del quale si devono considerare lo specifico principio attivo (ATC di V livello), i medesimi dosaggio e via di somministrazione;

b) al fine di garantire un'effettiva razionalizzazione della spesa e nel contempo un'ampia disponibilità delle terapie, i pazienti devono essere trattati con uno dei primi tre farmaci nella graduatoria dell'accordo-quadro, classificati secondo il criterio del minor prezzo o dell'offerta economicamente più vantaggiosa. Il medico è comunque libero di prescrivere il farmaco, tra quelli inclusi nella procedura di cui alla lettera a), ritenuto idoneo a garantire la continuità terapeutica ai pazienti;

c) in caso di scadenza del brevetto o del certificato di protezione complementare di un farmaco biologico durante il periodo di validità del contratto di fornitura, l'ente appaltante, entro sessanta giorni dal momento dell'immissione in commercio di uno o più farmaci biosimilari contenenti il medesimo principio attivo, apre il confronto concorrenziale tra questi e il farmaco originatore di riferimento nel rispetto di quanto prescritto dalle lettere a) e b);

d) l'ente appaltante è tenuto ad erogare ai centri prescrittori i prodotti aggiudicati con le procedure previste dal decreto legislativo 18 aprile 2016, n. 50;

e) eventuali oneri economici aggiuntivi, derivanti dal mancato rispetto delle disposizioni del presente comma, non possono essere posti a carico del Servizio sanitario nazionale.”

Pertanto, sulla base della disciplina citata le centrali di acquisto devono, nel caso di acquisto di farmaci di origine biologica, tener conto che non è consentita la sostituibilità automatica né fra il farmaco biologico di riferimento ed il suo similare né tra biosimilari e che non possono essere posti in gara nel medesimo lotto principi attivi differenti, anche se aventi le medesime indicazioni terapeutiche; premesso ciò si devono attenere alle seguenti disposizioni: 1) quando lo stesso principio attivo è coperto da più di tre differenti case farmaceutiche, la procedura pubblica di acquisto deve svolgersi mediante i c.d. accordi-quadro con i vari operatori economici, a tal fine le centrali regionali di acquisto predisporranno un lotto unico per la costituzione del quale si devono considerare lo specifico principio attivo (ATC di V

livello)¹⁶⁷, il medesimo dosaggio e medesima modalità di somministrazione. In tal caso il paziente deve essere trattato con uno dei tre primi farmaci nella graduatoria dell'accordo quadro, selezionati sulla base del minor prezzo o dell'offerta economicamente più vantaggiosa. Resta ferma la possibilità da parte del medico di prescrivere il farmaco ritenuto più idoneo a garantire la continuità terapeutica ai pazienti, purché abbia partecipato alla gara; 2) qualora scada il brevetto di un farmaco biologico durante il periodo di validità del contratto di fornitura, la centrale degli acquisti deve, entro 60 giorni dall'entrata in commercio del farmaco biosimilare o dei farmaci biosimilari aventi il medesimo principio attivo, aprire il confronto concorrenziale tra questi ed il farmaco *originator*.

Rapportiamo la norma appena richiamata con il Codice degli Appalti, D.Lgs. 50/2016. La prima distinzione che dobbiamo evidentemente fare è fra le ipotesi che il principio attivo sia “coperto” da più o meno di tre case farmaceutiche.

Nella prima ipotesi l'articolo della normativa sugli appalti che dovrà essere applicato è il 54, rubricato “Accordi quadro”.

Le peculiarità di questo strumento pubblico d'acquisto, che negli ultimi anni è stato particolarmente utilizzato dalle amministrazioni italiane, sono:

- durata massima di 4 anni per i settori ordinari e di 8 anni per i settori speciali;
- flessibilità e semplificazione per le amministrazioni negli appalti caratterizzati da ripetitività;
- adattabilità massima per gli appalti relativi alle manutenzioni ordinarie e alle forniture.

¹⁶⁷ ATC è l'acronimo di "Anatomical Therapeutic Chemical Classification System", un sistema di classificazione anatomico terapeutico e chimico usato per la classificazione sistematica dei farmaci dall'Organizzazione Mondiale della Sanità. Questo sistema di classificazione è di tipo alfa-numerico e suddivide i farmaci in base ad uno schema costituito da 5 livelli gerarchici, di cui il V rappresenta il sottogruppo chimico specifico per ogni singola sostanza chimica.

Nell'accordo quadro, la stazione appaltante fissa le clausole generali che regoleranno, in un certo lasso temporale, i contratti applicativi specifici da stipulare.

Vi sono essenzialmente due tipi di accordi quadro:

1. Gli accordi quadro conclusi con un solo operatore economico: in tali casi vi è un solo aggiudicatario, il quale eseguirà i vari ordini/contratti applicativi emessi dalla stazione appaltante fino ad esaurimento del *plafond* di gara.

2. Gli accordi quadro conclusi con più operatori economici. In questi ultimi la stazione appaltante, una volta aggiudicato lo stesso accordo quadro a più operatori economici, al fine di emettere l'ordine, potrà:

a) se l'accordo quadro non contiene tutti i termini che disciplinano la prestazione dei lavori, dei servizi o delle forniture, riaprire il confronto competitivo tra gli operatori economici e richiedere una proposta migliorativa;

b) affidare ad un operatore economico secondo i termini e le condizioni dell'accordo quadro, senza riaprire il confronto competitivo, se l'accordo quadro contiene tutti i termini che disciplinano la prestazione dei lavori, dei servizi o delle forniture;

c) se l'accordo quadro contiene tutti i termini che disciplinano la prestazione dei lavori, dei servizi o delle forniture, in parte senza riaprire il confronto competitivo conformemente alla lettera b), e quindi affidare direttamente, e, in parte, riaprire il confronto competitivo tra gli operatori economici parti dell'accordo quadro conformemente alla lettera a), sempre che tale possibilità sia stata stabilita dall'amministrazione aggiudicatrice nei documenti di gara per l'accordo quadro.

Anche la Consip S.p.A., in qualità di centrale acquisti della pubblica amministrazione italiana, contempla tra i suoi strumenti di acquisto l'Accordo Quadro.

La procedura, all'interno del sito acquistinretepa.it, è composta da due fasi:

Fase 1 – Consip pubblica specifici Bandi e stipula del contratto con uno o più fornitori;

Fase 2 – Le Amministrazioni indicano e aggiudicano i singoli appalti specifici, negoziando direttamente con i fornitori condizioni contrattuali personalizzate sulla base delle proprie esigenze.

Secondo alcuni orientamenti sarebbe possibile per l'amministrazione, nel caso di più di tre operatori economici, anche mediante i “Sistemi dinamici di acquisizione” (art. 55 del D.Lgs. 50/2016), ossia un procedimento interamente elettronico aperto per tutto il periodo di efficacia a qualsiasi operatore economico che soddisfi i criteri di selezione; tramite tale sistema, le Amministrazioni, possono negoziare appalti dal valore sia inferiore sia superiore alla soglia di rilievo comunitario, seguendo le norme previste per la procedura ristretta di cui all'articolo 61 dello stesso D.lgs.

Per l'aggiudicazione di appalti, le Stazioni appaltanti pubblicano un avviso di indizione di gara precisando che si tratta di un sistema dinamico di acquisizione. Nei documenti di gara si indicano la natura e la quantità stimata degli acquisti previsti, nonché tutte le informazioni necessarie riguardanti il sistema dinamico d'acquisizione, comprese le modalità di funzionamento del sistema, il dispositivo elettronico utilizzato oltre alle modalità e le specifiche tecniche di collegamento. Le stazioni appaltanti indicano altresì un'eventuale divisione in categorie di prodotti, lavori o servizi e le caratteristiche che definiscono le categorie offrendo agli operatori economici accesso libero, diretto e completo, ai documenti di gara.

Le stazioni appaltanti invitano tutti i partecipanti ammessi a presentare un'offerta per ogni specifico appalto nell'ambito del sistema dinamico di acquisizione ed indicano nell'avviso di indizione di gara il periodo di validità del sistema dinamico di acquisizione.

Il Sistema dinamico di acquisizione ha notevoli vantaggi per le amministrazioni derivanti da un processo interamente informatizzato; inoltre

tale sistema consente una larga partecipazione, e di conseguenza maggiore trasparenza e concorrenzialità, grazie alla possibilità di ingresso di nuovi fornitori durante tutto il periodo di validità. Si ha una riduzione dei tempi dell'appalto specifico, maggiore flessibilità nel soddisfare esigenze specifiche delle stazioni appaltanti grazie alla maggiore aderenza delle offerte alle specifiche richieste.

Gli operatori economici hanno la possibilità di operare su un mercato permanentemente aperto, con l'opportunità, quindi, di potere presentare offerte in qualsiasi momento, la procedura informatizzata dà garanzia di massima concorrenza, trasparenza e parità di trattamento.

Nell'ipotesi in cui la concorrenza sia ristretta a non più di tre operatori economici il nostro legislatore sembra aver optato per altre tipologie di acquisizione quali ad esempio la "Procedura aperta" (art. 60 Codice degli Appalti) o la "Procedura ristretta" (art. 61 del Codice degli Appalti).

La procedura aperta è un sistema di selezione in cui non vi è una preventiva selezione delle imprese da invitare essendo l'esperimento aperto alla partecipazione di tutti gli operatori economici che, al momento della presentazione delle offerte e quindi della partecipazione, sono in grado di dimostrare di essere in possesso dei requisiti previsti dal bando per ottenere l'ammissione.

La procedura aperta è quel metodo di aggiudicazione, quindi, mediante il quale l'amministrazione appaltante si rivolge agli operatori economici per invitare coloro che posseggono i richiesti requisiti, a proporre un'offerta per l'assunzione di un determinato servizio o di una determinata fornitura.

Pur individuato dalla legge come esperimento di carattere generale tanto che per l'espletamento dello stesso non sono previste speciali formalità né autorizzazioni particolari, è un sistema di gara che era quasi del tutto caduto in disuso. Tuttavia, dopo l'avvento della legislazione comunitaria è stato

fortemente rivalutato, sia per la snellezza operativa, sia per la maggiore trasparenza che assicura.

Prevede, in particolare, l'art. 60. del D.Lgs. 50/2016 che qualsiasi operatore economico interessato ha la facoltà di presentare un'offerta in risposta ad un avviso di indizione di gara entro la scadenza fissata nel bando.

Sempre in una specifica data indicata nel bando avverrà l'apertura delle offerte e l'amministrazione provvederà, contestualmente, a verificare anche che le ditte abbiano dichiarato il possesso dei requisiti richiesti ai fini dell'ammissibilità delle offerte medesime.

Le procedure aperte, proprio perché non prevedono fasi di preselezione, a differenza delle procedure ristrette, garantiscono la massima partecipazione delle imprese senza preselezioni a monte.

Evidentemente, quando il valore contrattuale, al netto dell'Iva, sia pari o superiore ad euro 209.000,00 le procedure aperte dovranno seguire le regole che si applicano alle gare comunitarie. Ciò implica un allungamento dei termini di procedura e forme di pubblicità più ampie da riservare al bando gara.

Le offerte validamente presentate vengono valutate ai sensi dell'art. 95¹⁶⁸ del D.Lgs. 50/2016, ossia nel rispetto dei principi di trasparenza, di non discriminazione e di parità di trattamento ed aggiudicate sulla base del criterio dell'offerta economicamente più vantaggiosa individuata sulla base del miglior rapporto qualità/prezzo o sulla base dell'elemento prezzo o del costo, seguendo un criterio di comparazione costo/efficacia quale il costo del ciclo di vita, conformemente all'articolo 96. Il legislatore ha attribuito la propria

¹⁶⁸L'art. 95 precisa che sono aggiudicati esclusivamente sulla base del criterio dell'offerta economicamente più vantaggiosa individuata sulla base del miglior rapporto qualità/prezzo: i contratti relativi ai servizi sociali e di ristorazione ospedaliera, assistenziale e scolastica, nonché ai servizi ad alta intensità di manodopera, come definiti all'articolo 50, comma 2; i contratti relativi all'affidamento dei servizi di ingegneria e architettura e degli altri servizi di natura tecnica e intellettuale di importo superiore a 40.000 euro. Diversamente, può essere utilizzato il criterio del minor prezzo: per i servizi e le forniture con caratteristiche standardizzate o le cui condizioni sono definite dal mercato (a prescindere dal loro valore economico); per i servizi e le forniture di importo inferiore alla soglia di cui all'articolo 35 (per gli appalti ordinari 209.000 €), caratterizzati da elevata ripetitività, fatta eccezione per quelli di notevole contenuto tecnologico o che hanno un carattere innovativo.

preferenza al criterio dell'offerta economicamente più vantaggiosa, ciò traspare nel comma 5, dell'art. 95, ove viene stabilito che le stazioni appaltanti che dispongono l'aggiudicazione con il criterio del prezzo più basso, ne debbano dare adeguata motivazione.

La procedura ristretta è quella nella quale un qualsiasi operatore economico può presentare una domanda di partecipazione in risposta a un avviso di indizione di gara, fornendo le informazioni richieste dall'amministrazione aggiudicatrice ai fini della selezione qualitativa.

Il termine minimo per la ricezione delle domande di partecipazione è di trenta giorni dalla data di trasmissione del bando di gara o, se è utilizzato un avviso di preinformazione come mezzo di indizione di una gara, dalla data d'invio dell'invito a confermare interesse.

A differenza della procedura aperta, in seguito della valutazione da parte delle amministrazioni aggiudicatrici delle informazioni fornite, soltanto gli operatori economici invitati possono presentare un'offerta.

Le amministrazioni aggiudicatrici possono limitare il numero di candidati idonei da invitare a partecipare alla procedura in conformità all'articolo 91 del Codice degli Appalti, dandogli un termine minimo per la ricezione delle offerte di trenta giorni dalla data di trasmissione dell'invito a presentare offerte.

Nel caso in cui le amministrazioni aggiudicatrici abbiano pubblicato un avviso di preinformazione non utilizzato per l'indizione di una gara, il termine minimo per la presentazione delle offerte può essere ridotto a dieci giorni purché siano rispettate tutte le seguenti condizioni: a) l'avviso di preinformazione contiene tutte le informazioni richieste nel citato allegato XIV, parte I, lettera B sezione B1, purché dette informazioni siano disponibili al momento della pubblicazione dell'avviso di preinformazione; b) l'avviso di preinformazione è stato inviato alla pubblicazione da non meno

di trentacinque giorni e non oltre dodici mesi prima della data di trasmissione del bando di gara.

Quando, per motivi di urgenza debitamente motivati è impossibile rispettare i termini minimi previsti al presente articolo, l'amministrazione aggiudicatrice può fissare: a) per la ricezione delle domande di partecipazione, un termine non inferiore a quindici giorni dalla data di trasmissione del bando di gara; b) un termine di ricezione delle offerte non inferiore a dieci giorni a decorrere dalla data di invio dell'invito a presentare offerte.

In conclusione, si intendono ricompresi in questa denominazione, propria della legislazione comunitaria, quei metodi di aggiudicazione per i quali la stazione appaltante vuole accertare preventivamente, il possesso dei requisiti richiesti per la partecipazione da parte delle imprese che intende invitare alla gara. Quindi la procedura ristretta si differenzia dalla procedura aperta in presenza della quale l'invito viene rivolto al pubblico e soltanto al momento della gara si verificherà se il soggetto partecipante ha il possesso dei requisiti per l'ammissione, mentre in quella ristretta tale accertamento è già stato eseguito preventivamente.

Logica ed immediata conseguenza è che difficilmente potrà essere estromesso dalla gara un concorrente per il mancato possesso dei requisiti, dal momento che questi ultimi sono stati preventivamente accertati, salvo il caso di variazioni intervenute successivamente alla richiesta di partecipazione.

Il particolare sistema comporta adempimenti e quindi procedimenti più lunghi e onerosi della procedura aperta e questo fatto ha finito, negli ultimi anni, per limitarne l'utilizzo ai casi nei quali si ritiene necessario od in quelli in cui la legge dia espressamente una preferenza.

3.4. GIURISPRUDENZA AMMINISTRATIVA RELATIVA AI FARMACI

BIOSIMILARI.

La giurisprudenza amministrativa fin dall'introduzione sul mercato dei farmaci biosimilari, nel richiamare costantemente i pareri delle competenti autorità scientifiche e pubblicistiche, ha basato le proprie decisioni su alcuni punti basilari.

Il primo di essi è che è attualmente escluso, in relazione ai farmaci biologici/biotecnologici, non il principio di equivalenza terapeutica in sé considerato, ma piuttosto la sua automatica applicazione (che appare, al contrario, pacifica per i farmaci di sintesi chimica). Da ciò ne fa discendere la considerazione che tali prodotti, pur in possesso di regolare A.I.C. e a parità di indicazioni terapeutiche, possono comunque influenzare negativamente l'efficacia terapeutica da un soggetto all'altro e in modo non sempre prevedibile dagli studi clinici attualmente disponibili.

Proprio tale affermazione rende evidente che per i farmaci biologici/biotecnologici debba essere svolta una valutazione "caso per caso", affermando che: *“se per i farmaci biotecnologici non vi è equivalenza terapeutica determinata dalla appartenenza alla stessa C.T.O., all'interno di questa nessun principio si è sinora opposto a che una equivalenza sia accertata caso per caso tra individuati farmaci e per specifiche indicazioni?”* (Tar Emilia Romagna, n. 1/2009), ciò che ha alimentato un abbondante contenzioso in materia.

Vediamo allora come si sono orientati i Tribunali amministrativi nelle varie fattispecie che si sono loro presentate.

Il T.A.R. per la Lombardia¹⁶⁹, è stato investito, su ricorso del produttore del farmaco biosimilare, della questione relativa alla legittimità della scelta della stazione appaltante di porre in gara il farmaco *originator* e il biosimilare, con molecola variabile e con le medesime proprietà terapeutiche di quello *originator*, in lotti distinti anziché in un unico lotto. In particolare la casa farmaceutica lamentava la notevole discrasia tra la quantità richiesta dalla stazione appaltante per l'*originator* rispetto al biosimilare (90% contro il 10%;

¹⁶⁹ sentenza n. 817 del 6 luglio 2011.

successivamente, in seguito a provvedimento cautelare e azione in autotutela della P.A., 70% contro 30%), avrebbe violato le regole della concorrenza.

Il T.A.R., nel richiamare i pareri espressi dalla comunità scientifico – accademica ed in particolare dall’Istituto Superiore della Sanità e dall’A.I.F.A., ha statuito che l’equivalenza terapeutica del farmaco *originator* rispetto al biosimilare si attegga diversamente a seconda che si tratti di pazienti già in cura o di pazienti “nuovi” (*drug naive*). Mentre nel primo caso occorre assicurare la continuità terapeutica, con riguardo alla seconda ipotesi il T.A.R. ha osservato come “*il mondo scientifico-accademico e, con esso, la giurisprudenza che si è occupata della problematica, militino in modo pressoché univoco in direzione della sostanziale equivalenza laddove si debbano trattare pazienti da sottoporre la prima volta alla specifica terapia*”. Come si legge nella sentenza citata “*in altri termini le cautele sono necessarie in punto di sostituzione del farmaco di origine biologica già in utilizzo, dovendosi salvaguardare la continuità terapeutica, mentre non si rinviene la necessità di una specifica cautela con riguardo alla prima somministrazione del farmaco, rispetto alla quale farmaco originator o biosimilare appaiono su uno stesso piano*”.

In questo caso, dunque, il T.A.R. ha ritenuto non censurabile la scelta di effettuare la gara dei due prodotti in lotti distinti, dovendo ricercare la (eventuale) lesività non nella suddivisione in lotti, ma nelle quantità di ciascun farmaco richieste. Ciò che è possibile sindacare sono, in sostanza, le ragioni per le quali si è stabilita la congruità del rapporto percentuale del fabbisogno di ciascuna tipologia di farmaco e non invece la scelta di porre un farmaco *originator* e un farmaco biosimilare in due lotti distinti. Anche altri Tribunali Amministrativi hanno deciso di sposare il medesimo principio giuridico, ad esempio il T.A.R. Sardegna,¹⁷⁰ secondo il quale: “*la scelta di operare un confronto concorrenziale tra le due tipologie di farmaci non è, pertanto, esclusa in radice ma va motivata in relazione alle esigenze cliniche, dalla cui valutazione deve emergere anche il*

¹⁷⁰ Sentenza n. 136 del 15 febbraio 2011.

livello del fabbisogno da acquisire mediante la procedura di gara pubblica; e quindi anche la distribuzione del fabbisogno tra il farmaco biotech e quello biosimilare”.

La giurisprudenza amministrativa applica, dunque, *in subiecta materia* il principio della equivalenza terapeutica “ponderata”.

In altri termini, non vi è alcuna illegittimità nel porre a gara l’*originator* e il biosimilare in lotti distinti e previa indicazione delle percentuali di utilizzo, purché tale scelta sia sostenuta dalle spiegazioni scientifiche dell’*équipe medica*, che, se non sono viziate da illogicità o irragionevolezza, “*si concretano in valutazioni tecnico-scientifiche in campo medico talmente specifiche da sottrarsi per loro natura al sindacato del giudice amministrativo*”.

Anche il T.A.R. per la Puglia¹⁷¹, in una pronuncia relativa alla legittimità della legge di gara relativa alla fornitura di farmaci che in relazione ad alcuni lotti ha escluso i rispettivi farmaci biosimilari, ha espresso il medesimo principio dichiarando l’illegittimità della gara pur ribadendo la “*non equivalenza in senso stretto*” dei due prodotti, poiché ha rilevato che “*siccome l’Azienda Sanitaria Locale appaltante non ha specificato adeguatamente né le ragioni tecniche da cui desumere l’infungibilità (in via generale) sul piano terapeutico del prodotto “originator” (epoietina alfa) con quello “biosimilare”, né quelle logiche (eventualmente basate sulla necessità di garantire la c.d. continuità terapeutica per i pazienti già in trattamento) che l’hanno condotta ad escludere dai quantitativi della fornitura (...) i farmaci “biosimilari”, risultavano pienamente condivisibili le principali censure formulate dalla ricorrente*”. In tal caso non vi era alcuna spiegazione scientifica alla totale esclusione (di per sé già di dubbia legittimità) ed in assenza delle predette ragioni appare certamente illogica ed artificiosa la decisione di porre in gara un prodotto che può essere offerto (di fatto) da un unico fornitore, dissimulando così una procedura negoziata a individuazione diretta del contraente.

¹⁷¹ Sentenza n. 97 del 25 gennaio 2012.

La giurisprudenza dei T.A.R. è confermata anche dall'orientamento del Consiglio di Stato¹⁷², che da un lato ha più volte ribadito l'importanza dei benefici della gara pubblica e dell'apertura concorrenziale e, dall'altro la necessità di garantire le esigenze di continuità terapeutica e la possibilità per i medici, seppur in via eccezionale e al ricorrere di determinati presupposti, di prescrivere medicinali differenti da quello risultato aggiudicatario.

In particolare, relativamente alla legittimità di una delibera, nella quale si prevede che le procedure di gara devono essere bandite facendo riferimento ai principi attivi con le rispettive denominazioni scientifiche, e non a singoli prodotti commerciali, ne ha dichiarato la legittimità nella misura in cui garantisca al medico prescrittore la libertà di cura, così garantendo al contempo alle aziende di concorrere in condizioni di parità, senza vantaggi precostituiti per la ditta produttrice del farmaco *originator*, ed al paziente la cura che il suo medico ritiene più appropriata.

Il Consiglio di Stato, quindi, preso atto che *“tutti i prodotti a base di epoietina alfa rispondono alle stesse esigenze terapeutiche, e sono parimenti efficaci e che non è possibile affermare la superiorità qualitativa di alcuno di essi (“originator” incluso) rispetto agli altri”*, ha reputato legittima la decisione del servizio sanitario pubblico di selezionare il fornitore in base al prezzo, rilevando, altresì, che le doglianze della ditta produttrice dell'*originator* avrebbero potuto essere prese in considerazione solo se fosse stato rigidamente escluso ogni margine di scelta al medico prescrittore, cosa evidentemente esclusa nel caso di specie. Ed infatti, la delibera regionale impugnata prevedeva: da un lato, la garanzia della continuità di somministrazione del farmaco già in trattamento, salva diversa indicazione del medico prescrittore formalizzata in apposita relazione specificamente motivata e, dall'altro lato, la possibilità anche per i nuovi pazienti che il medico indicasse un medicinale diverso da quello aggiudicato, sempre sulla base di specifica e motivata relazione.

¹⁷² Fra le tante sentenza n. 3572 del 13 giugno 2011, sentenza 6809 del 23 dicembre 2011 e sentenza n. 691 del 10 febbraio 2010.

In sostanza, preso atto della non perfetta “equivalenza terapeutica” dei farmaci biologici/biotecnologici e della necessità di applicare i principi e le regole concorrenziali con dei meccanismi che consentano di garantire l’utilizzo del farmaco già in uso o, comunque, più appropriato, il Consiglio di Stato ha ritenuto legittima la scelta tecnica di porre in gara in unico lotto due prodotti in senso lato “equivalenti”, affermando la legittimità della *lex specialis* che contemplava la fornitura del farmaco *originator* e biosimilare nella medesima procedura. Tale legittimità, si ripete, è garantita da alcuni fattori che devono, sempre, essere presenti nelle gare quali: la possibilità di prescrivere il farmaco più costoso “*originator*” in riferimento a pazienti o già in trattamento con tale farmaco od anche non ancora trattati, seppur con una motivazione specifica da parte del medico prescrittore.

Tale orientamento sembra essersi perfino ampliato con la recente giurisprudenza; è emblematica (e forse discutibile), in tal senso, una pronuncia cautelare del T.A.R. per il Friuli Venezia Giulia¹⁷³, che ha respinto la domanda cautelare della casa farmaceutica produttrice dell’*originator* sulla base della considerazione che “*l’impugnata circolare non preclude la possibilità di utilizzare il farmaco biotecnologico originator, ma la subordina all’accertata inefficacia o tossicità, nei singoli casi, del farmaco biosimilare*”. Peraltro l’ordinanza è stata anche confermata dal Consiglio di Stato¹⁷⁴ con la seguente motivazione: “*l’appello non appare assistito da fumus boni juris, atteso che, secondo un indirizzo giurisprudenziale che va emergendo, i farmaci biosimilari sono da considerare assimilabili ai farmaci c.d. “originator” e ritenuto, altresì, che l’atto impugnato garantisce comunque la prescrivibilità di questi ultimi, nei casi certificati di tossicità o inefficacia dei bioequivalenti*”.

La tendenza giurisprudenziale attuale sembrerebbe dunque essere nel senso di favorire l’apertura concorrenziale e consentire un’effettiva partecipazione alle gare anche ai produttori di farmaci biologici/biotecnologici biosimilari.

¹⁷³ ordinanza n. 171 del 30 agosto 2011.

¹⁷⁴ ordinanza n. 4831 del 4 novembre 2011.

E' tuttavia evidente che la delicatezza della questione e la complessità della materia si riflettono inevitabilmente sull'articolazione della struttura delle gare per la fornitura di farmaci, con particolare riguardo a quelli biologici/biotecnologici.

In sostanza, nel contesto di cui trattasi, la stazione appaltante si trova di fronte ad una duplice scelta: articolare la gara prevedendo lotti diversi per il farmaco *originator* e per il biosimilare (con le criticità già evidenziate in materia di quantitativi richiesti); oppure, in alternativa, strutturare la procedura di gara prevedendo dei meccanismi di flessibilità idonei a garantire comunque l'interesse primario delle "esigenze terapeutiche" in senso lato. Occorre pertanto, specie nella seconda ipotesi, un attento bilanciamento tra le contrapposte esigenze di economicità, di garanzia delle esigenze terapeutiche ed anche di consentire alle aziende offerenti di presentare offerte adeguatamente ponderate, anche in relazione ai quantitativi da fornire alla stazione appaltante.

In ogni caso risulta essenziale che le scelte della P.A. effettuate a monte o a valle della gara siano supportate da idonea motivazione ed istruttoria nonché improntate a criteri di trasparenza. Il tutto in un settore nel quale la giurisprudenza, sin ad oggi, ha ritenuto che tali scelte ricadano nella discrezionalità tecnica della pubblica Amministrazione insindacabile in sede di legittimità anche se, alla luce del codice del processo amministrativo, in taluni casi sarebbe forse auspicabile, in questa delicata materia, un più ampio utilizzo dei mezzi istruttori.

3.5. ESAME GIURISPRUDENZIALE SULLE SINGOLE IPOTESI DI BANDI DI GARA.

Iniziamo questo breve *escursus* con il bando di gara pubblicato nel 2017 dall'Azienda Regionale Centrale Acquisti (Arca S.p.A.) della Regione Lombardia con il quale è stata deliberata la indizione di Appalto Specifico,

denominato “ARCA_2017_057.1 per la fornitura di farmaci biologici”, all'interno del Sistema Dinamico di Acquisizione, indetto da A.R.C.A. ai sensi dell'art. 55 del d.lgs. 50/2016, per l'affidamento delle forniture di farmaci in favore degli Enti del Servizio Sanitario Regionale, per un periodo di 48 mesi.

L'A.R.C.A., dunque, indiceva un appalto specifico per la fornitura di farmaci biologici, nell'ambito di un sistema dinamico di acquisizione per l'affidamento delle forniture di farmaci da destinare agli enti del servizio sanitario regionale, suddividendolo in lotti, tra cui quelli interessati all'acquisto di farmaci biosimilari, dal n. 1 al n. 11, aggiudicati alla casa farmaceutica Sandoz, produttrice del biosimilare.

La società produttrice del farmaco *originator*, la Janssen Cilag S.p.A., impugnava il bando di gara (società che produce e vende un farmaco biologico avente il nome commerciale di “Eprex” a base del principio attivo “epoetina alfa”, che costituisce il farmaco originario e che è usato per il trattamento dell'anemia). Accanto a tale farmaco sono in commercio due farmaci biosimilari, a base del principio attivo epoetina alfa biosimilare (uno dei quali venduto dall'aggiudicataria Sandoz) ed un altro farmaco con principio attivo epoetina zeta, che a detta dell'esponente è un biosimilare dell'epoetina alfa, per cui i farmaci con il medesimo principio attivo (epoetina alfa e biosimilari), sarebbero quattro, con conseguente necessità per la stazione appaltante di avvalersi della procedura di “accordo quadro”, *ex art. 54* Codice degli Appalti, prevista dal comma 11 *quater*, dell'art. 15, legge 232/2016, mentre la stazione appaltante si è avvalsa del sistema dinamico di acquisizione.

Dall'erronea procedura di acquisizione attivata deriverebbe, secondo la Janssen un ulteriore elemento di criticità. Infatti, il meccanismo di acquisizione utilizzato non garantirebbe al paziente le migliori “chance” di utilizzo del farmaco biologico migliore, poiché mentre con l'accordo quadro i pazienti possono essere trattati con uno dei primi tre farmaci nella graduatoria,

attraverso il sistema dinamico di acquisizione sarebbe utilizzato soltanto il farmaco dell'impresa classificatasi prima nell'appalto specifico.

Il Tribunale Amministrativo ha rigettato il ricorso, sia in fase cautelare che nel merito, sulla base di alcune, invero condivisibili, considerazioni.

Ha rilevato il T.A.R. che effettivamente in tema di farmaci biologici, il legislatore è intervenuto attraverso la legge di stabilità per l'anno 2017 (legge 232/2016), introducendo il comma 11 *quater* nell'art. 15 del D.L. 95/2012, convertito con legge 135/2012.

L'articolo prevede dapprima che il rapporto di biosimilarità fra un farmaco biosimilare ed il suo biologico di riferimento sussiste solo dove accertato dall'Agenzia Italiana del Farmaco (A.I.F.A.) o dall'agenzia europea E.M.A. e che non è consentita la sostituzione automatica fra il farmaco biologico di riferimento ed un suo biosimilare o fra diversi biosimilari.

Inoltre, al dichiarato fine di razionalizzare le spese per l'acquisto di farmaci biologici con brevetto scaduto e per i quali sussistono biosimilari sul mercato, la norma citata prevede alla lettera "a", che le procedure di acquisto devono svolgersi mediante utilizzo di "accordi quadro" con tutti gli operatori economici "*...quando i medicinali sono più di tre a base del medesimo principio attivo*".

Dunque, la decisione sulla correttezza o meno della procedura bandita dall'Ente della Regione Lombardia era incentrata sulla circostanza che i *competitor* del principio attivo epoetina alfa fossero tre o in misura maggiore. Ovviamente, il giudice ha risolto tale dubbio chiedendo all'autorità Italiana per il farmaco, ossia chiedendo chiarimenti all'A.I.F.A., attraverso la proposizione di due quesiti: quanti medicinali a base di epoetina alfa sono in commercio e se le denominazioni "epoetina alfa" ed "epoetina zeta" facciano riferimento al medesimo principio attivo.

L'A.I.F.A. ha evidenziato dapprima che i medicinali in commercio a base di epoetina alfa sono tre: uno "*originator*" (quello della Janssen) e due biosimilari di imprese concorrenti.

Quanto all'ulteriore questione della riferibilità al medesimo principio attivo delle denominazioni epoetina alfa ed epoetina zeta, A.I.F.A. evidenzia che i due tipi di epoetina (alfa e zeta) hanno una struttura solo in parte simile, in quanto hanno una diversa composizione glicosidica, specificando, altresì, che la glicosilazione è un meccanismo di modificazione delle proteine e riveste un ruolo fondamentale per la struttura e la funzione della proteina nascente.

Specifica, inoltre, l'A.I.F.A. che la citata differenza fra epoetina alfa e zeta, non inficia la sicurezza e l'efficacia del farmaco con epoetina zeta, hanno la stessa "attività biologica", ma tale circostanza non era certamente in discussione, senza, tuttavia prendere una esatta posizione sulla identità o meno dei principi attivi ai sensi della citata normativa prevista dal comma 11 *quater* nell'art. 15 della legge 232/2016.

A seguito della relazione dell'A.I.F.A., del tutto inadeguata a fornire elementi di valutazione concreti, al Giudice amministrativo non è restato che spostare l'attenzione su aspetti più squisitamente giuridici, ponendo l'attenzione sulla possibilità o meno, in ogni caso, di avvalersi della procedura di acquisizione dinamica nel caso *de quo*.

Appare opportuno, a questo punto, rilevare che la norma prevista dal comma 11 *quater* dell'art. 15 della legge 232/2016, è ispirata da una dichiarata finalità concorrenziale e di contenimento della spesa pubblica, ma anche il sistema dinamico di acquisizione per l'acquisto di farmaci biologici appare perseguire i medesimi fini di concorrenza e riduzione della spesa.

Appare ancora opportuno rilevare che, al di là del sistema scelto per l'individuazione del contraente dell'amministrazione (accordo quadro oppure altra procedura), la concorrenzialità nell'acquisto dei farmaci biosimilari resta limitata dalla circostanza che il farmaco biosimilare non è sostituibile con altro farmaco originale o biosimilare, sicché le esigenze di continuità terapeutica non consentono variazioni del farmaco da somministrare al paziente (anche nel bando di gara era previsto che: "...*al fine di garantire le richiamate esigenze di*

continuità terapeutica e di libertà prescrittiva del medico, la Convenzione stipulata con l'aggiudicatario non deve intendersi quale esclusiva, attesa la necessità di attivare ulteriori procedure per garantire i principi sopra descritti e che coinvolgano prodotti non forniti dall'aggiudicatario della Convenzione”).

Premesso quanto sopra i giudici amministrativi decidevano di avvalersi, quale ulteriore elemento di valutazione, della documentazione tecnica depositata in sede di gara, senza necessità per l'amministrazione di effettuare complesse indagini scientifiche, che peraltro potrebbero condurre a risultati non sempre univoci.

Esaminata la scheda tecnica del medicinale con epoetina alfa denominato Binocrit e distribuito da Sandoz, veniva verificato che il principio attivo è l'epoetina alfa, mentre la scheda tecnica del prodotto con epoetina zeta denominato Retacrit, individuava un principio attivo con un nome differente zeta, per il quale la stessa A.I.F.A., a ben vedere, associa caratteristiche parzialmente differenti a quelle del principio attivo alfa.

Ebbene, tale distinzione appare sufficiente a fondare la legittimità dell'operato della stazione appaltante, che non poteva che operare la propria determinazione sulla base delle schede e dei documenti tecnici relativi al farmaco e ciò a prescindere sia dalla maggiore o minore importanza degli elementi di differenza fra epoetina alfa e zeta sia della circostanza che quest'ultima abbia un'efficacia terapeutica non inferiore alla prima.

In conclusione, rigettava il ricorso poiché il principio attivo epoetina alfa non era contenuto in quattro differenti farmaci, dunque, non era necessaria e conseguente applicazione della procedura dell'accordo quadro di cui al comma 11 *quater* dell'art. 15 della legge 232/2016¹⁷⁵.

Il Tribunale Amministrativo Regionale per il Lazio si è, invece, recentemente occupato, sempre su ricorso presentato dalla Janssen Cilag

¹⁷⁵ T.A.R. per la Lombardia, sentenza n. 01903 del 24.04.2018.

S.p.A., della legittimità delle procedure di aggiudicazione delle forniture di farmaci biologici attivate con lo strumento degli “accordi quadro”.

In questa circostanza la Janssen aveva impugnato il bando di gara, pubblicato in data 28 novembre 2017, avente ad oggetto “*Gara a procedura aperta per la conclusione di un Accordo Quadro, per ogni Lotto, avente ad oggetto la fornitura di Farmaci Biologici per le Pubbliche Amministrazioni ai sensi dell’art. 54, comma 4, lett. a), del D.Lgs. n. 50/2016 – ID1931*”, indetta da Consip S.p.A. e suddivisa in 7 lotti, da aggiudicarsi secondo il criterio del minor prezzo parametrato sul prezzo unitario a base d’asta.

In particolare è stato ritenuto illegittimo dalla ricorrente il lotto relativo principio attivo “epoetina”, il cui prezzo a base d’asta era stato fissato in Euro 0,00183, poiché riteneva che vi fosse stato un difetto di istruttoria nella procedura di gara e che vi fosse, altresì, una violazione del principio della congruità del prezzo posto a base d’asta, con conseguente elusione del principio di tutela della concorrenza e del *favor participationis*.

La problematica in tale caso è data, a parere di chi ritiene la procedura illegittima, dalla natura immediatamente escludente del prezzo posto a base d’asta, il quale, data la sua esiguità, impedirebbe alle aziende produttrici di epoetina alfa *originator* di partecipare alla gara alle stesse condizioni delle aziende produttrici di farmaci biosimilari. In particolare, la Stazione appaltante, senza considerare la diversità del prezzo di fornitura delle due tipologie di farmaci con riguardo sia al c.d. prezzo *ex factory* (il prezzo massimo di cessione di un farmaco al Servizio Sanitario Nazionale) sia al prezzo praticato in occasione di forniture ospedaliere, avrebbe parametrato detto importo unicamente sul prezzo dei biosimilari, in contrasto con i principi del *favor participationis*, della concorrenza e della tutela della salute, nonché in violazione del principio della non automatica sostituibilità tra le due sostanze di cui all’art. 1, comma 407, della legge n. 232/2016 (Legge di stabilità 2017).

Un prezzo a base d'asta così fissato comporterebbe l'automatica esclusione dell'epoetina alfa *originator* dall'Accordo Quadro, rendendone impossibile l'acquisto anche solo per ragioni di continuità terapeutica, con conseguente illegittima sostituzione delle terapie dei pazienti in trattamento con farmaci biosimilari.

Inoltre, il bando sarebbe illegittimo perché introdurrebbe vincoli all'acquisto dei farmaci successivi al primo in graduatoria, in violazione del principio di libertà prescrittiva del medico, stante la previsione secondo cui le Amministrazioni contraenti potranno affidare l'Appalto Specifico ad un fornitore vincitore diverso dal primo aggiudicatario solo ove il medico dimostri, dandone adeguata motivazione, particolari esigenze cliniche. In altre parole, secondo la produttrice dell'*originator* la stazione appaltante si sarebbe indebitamente sostituita ai medici curanti ed alle aziende sanitarie nella scelta della prescrizione del farmaco più appropriato alla cura del paziente, con conseguente violazione dei principi costituzionali di cui agli artt. 32, 41, 97 della Cost., invece di procedere alla conclusione dell'Accordo Quadro con tutti gli operatori economici produttori di farmaci biotecnologici e biosimilari, al fine di assicurare il principio della necessaria disponibilità di tutti i farmaci per il medesimo principio attivo, altrimenti il farmaco epoetina originale risulti non più disponibile agli assistiti che ne abbiano bisogno.

Il Tribunale Amministrativo ha acclarato, invece, la piena legittimità dell'operato della CONSIP S.p.A., ritenendo che non sia corrispondente al vero, o che quantomeno che non sia stata dimostrato dalla ricorrente, l'oggettiva impossibilità di presentazione di un'offerta, dovendosi ritenere che, in difetto di concreta dimostrazione circa la reale antieconomicità della stessa alla luce delle condizioni di gara, il prezzo a base d'asta non possa seriamente qualificarsi come escludente.

In sostanza, la Janssen afferma che la Stazione appaltante avrebbe determinato l'importo unicamente sulla base del prezzo dei farmaci

biosimilari, «*nettamente inferiore rispetto al costo di Eprex nonché al prezzo medio praticato in gare consimili, così che la ricorrente non può partecipare alla gara in condizioni di effettiva parità rispetto alle aziende che commercializzano biosimilari*». Al riguardo, tuttavia, la stessa Società ricorrente si limita a richiamare la diversità tra le due tipologie di farmaci, ma non fornisce alcun supporto di natura tecnico-economica alle proprie affermazioni.

In assenza di elementi utili a fondare un convincimento in senso contrario, la previsione in esame, piuttosto che assumere natura immediatamente escludente, rende, al più, poco competitiva l'offerta, ma non impedisce la partecipazione dell'impresa ricorrente alla gara in oggetto¹⁷⁶. Del resto, non appare possibile attribuire valore decisionale al concetto per il quale il prezzo escludente possa ricavarsi da quello normalmente praticato dal produttore.

Ma tale argomentazione non può essere presa in considerazione anche per altre ragioni. Anche a voler seguire la tesi di parte ricorrente circa l'impossibilità di formulare un'offerta in considerazione dell'esiguità del prezzo oggetto del Lotto.

La stazione appaltante, infatti, ha semplicemente dato attuazione all'art. 1, co. 407, della legge 11 dicembre 2016 n. 232 (Legge di Stabilità 2017), che ha introdotto il comma 11 *quater* all'art. 15 della legge n. 135/2012.

La disposizione, si ripete, ha stabilito, per un verso, che le procedure pubbliche di acquisto debbano svolgersi mediante utilizzo di Accordi Quadro con tutti gli operatori economici e, per altro verso, che i pazienti debbano essere trattati con uno dei primi tre farmaci in graduatoria dell'Accordo Quadro, ferma restando la libertà del medico di prescrivere anche un medicinale diverso al fine di garantire la continuità terapeutica.

La procedura di aggiudicazione è stata attivata proprio sulla base di dette prescrizioni. La procedura prevede che le Pubbliche Amministrazioni

¹⁷⁶ Nel caso in esame, comunque, la Consip S.p.A. dimostrò con chiarezza l'iter della istruttoria compiuta per l'individuazione del prezzo da porre a base d'asta, allineato alla media dei prezzi rilevati dalla Stazione appaltante all'esito di un'indagine relativa ad un cospicuo numero di negoziazioni (82) intervenute tra il 2013 ed il 2017.

stipulino prioritariamente l'Accordo Quadro con i concorrenti c.d. vincitori (posizionatisi nei primi tre posti in graduatoria), e secondariamente, al solo fine di garantire la continuità terapeutica, con i concorrenti c.d. aggiudicatari (posizionatisi nella graduatoria di merito dopo i primi tre), ferma restando la libertà del medico prescrittore di rivolgersi ad uno qualunque dei Concorrenti "Aggiudicatari" per garantire la continuità terapeutica.

Pertanto, la legittimità degli accordi quadro è garantita nel caso in cui sia previsto che, anche dopo la stipula dell'Accordo Quadro, le amministrazioni, per ogni lotto e per tutta la durata dello stesso, possano affidare uno o più Appalti Specifici alle medesime condizioni stabilite nell'Accordo Quadro, senza un nuovo confronto competitivo, ad uno degli operatori economici parte di detto Accordo, individuato sulla base di una decisione motivata in relazione alle proprie specifiche esigenze. Nel caso specifico la legittimità è data dalla possibilità di affidare l'Appalto Specifico a tutti i Fornitori vincitori o aggiudicatari dell'Accordo Quadro, nel caso in cui il medico prescrittore ritenga necessario garantire la continuità terapeutica. Viene così garantita la possibilità di un appalto specifico ad un fornitore vincitore diverso dal primo in graduatoria in ragione di particolari esigenze cliniche legate o a patologie da trattare od alle caratteristiche dei pazienti.

In ordine al rapporto tra farmaci *originator* e farmaci biosimilari, basati sullo stesso principio attivo, appare ulteriormente confermata l'impostazione per cui, seppur non equivalenti in senso stretto, essi – salvo eccezioni – possono essere usati come tali nella generalità dei casi, stante l'insussistenza di elementi attestanti la superiorità qualitativa dell'uno rispetto all'altro; difatti, *«tutti i prodotti a base di Epopoestina alfa rispondono alle stesse esigenze terapeutiche e sono parimenti efficaci»*, non essendoci basi razionali *«per la riconducibilità ad un unico mercato rilevante (e ad un unico prezzo di riferimento) delle due tipologie di farmaci»*¹⁷⁷.

¹⁷⁷ Consiglio di Stato, sezione III, sentenza n. 3197 del 24.06.2014 e sentenza n. 5496 del 20.11.2013.

Devono ritenersi legittime, dunque, le procedure di gara strutturate in modo da porre in concorrenza tra loro il farmaco *originator* e quello biosimilare aventi il medesimo principio attivo, purché vi siano idonee previsioni che consentono di assicurare, in ogni caso, la continuità terapeutica dei pazienti già in cura con il farmaco *originator* e, comunque, la libertà di prescrizione del medico curante, con possibilità per quest'ultimo di prescrivere il farmaco risultato più costoso all'esito della gara stessa¹⁷⁸.

Concludiamo questo breve *excursus* sulle decisioni dei Giudici amministrativi con due sentenze del Consiglio di Stato.

Nella prima¹⁷⁹ si discuteva di un appello proposto dalla ESTAR - Ente di Supporto Tecnico Amministrativo Regionale, avverso una sentenza del Tribunale Amministrativo Regionale per la Toscana concernente la fornitura in somministrazione di farmaci occorrenti alle aziende sanitarie della Regione Toscana mediante sistema dinamico di acquisizione (SDA), ai sensi dell'art. 55 del D. Lgs. 50/2016, segnatamente nella parte in cui la stazione appaltante ha messo in concorrenza tra loro, nel lotto n. 1023, i prodotti BOTOX, commercializzato dalla Allergan S.p.a., e XEOMIN, commercializzato dalla Merz Pharma Italia S.r.l., avente ad oggetto il principio attivo di origine biologica Tossina Botulinica Di Clostridium Botulinum Tipo A, categoria terapeutica ATC M03AX01, preparazione iniettabile, per un dosaggio pari a 100 U (Unità) e un fabbisogno previsto pari a 24.852 unità.

Nell'ambito di questo lotto erano poste in concorrenza due diverse specialità di medicinali ritenute equivalenti sul piano terapeutico: il BOTOX 100 U, farmaco biologico *originator* commercializzato da Allergan, e lo XEOMIN 100 U DL50, messo in commercio dalla Merz Pharma Italia S.r.l. previa autorizzazione europea rilasciata su parere favorevole dell'E.M.A.

¹⁷⁸ Consiglio di Stato, sezione III, sentenza n. 1009 del 16.02.2018.

¹⁷⁹ Consiglio di Stato, sezione III, sentenza n. 3458 del 07.06.2018.

L'impostazione della gara è stata contestata dalla Allergan nel primo grado di giudizio, attraverso l'impugnazione della lettera di invito e della successiva aggiudicazione intervenuta in favore della Merz Pharma, sull'assunto secondo cui i due prodotti in questione, benché basati sul medesimo principio attivo, presenterebbero, in virtù della loro natura biologica, caratteristiche ed efficacia terapeutica diverse, tali da non consentirne la messa in gara nell'ambito di un medesimo lotto.

La Allergan ha osservato in tal senso che il 60% del totale fabbisogno terapeutico a cui Estar intende sopperire è potenzialmente coperto da indicazioni esclusive del BOTOX, sicché si profila il rischio per l'amministrazione di un acquisto della specialità XEOMIN in misura eccedente le reali necessità. Una ulteriore criticità deriverebbe dal fatto che la stazione appaltante ha inopinatamente introdotto un rapporto di conversione fisso (1:1) e valido indistintamente per tutte le indicazioni terapeutiche del BOTOX e dello XEOMIN, assumendo così l'equivalenza dei rispettivi dosaggi nel trattamento di tutte le malattie che richiedono il principio attivo ad essi comune.

L'impiego di un tale acritico rapporto fisso di 1:1, tuttavia, non sarebbe corretto, poiché da autorevoli ricerche scientifiche e dagli studi compiuti dalle commissioni farmacologiche di altre regioni emergerebbe che, nella maggioranza dei casi in cui possono essere utilizzati sia il BOTOX che lo XEOMIN, il primo si porrebbe in un rapporto di conversione addirittura di 1:2 con il secondo.

Ciò avrebbe falsato completamente gli esiti della procedura, essendo stati posti sullo stesso piano prodotti aventi efficienza terapeutica diversa in termini di dosaggio ed essendo stato attribuito loro il medesimo valore nonostante le diverse quantità necessarie per le medesime esigenze di cura. Una gara in tal modo impostata violerebbe l'equilibrio concorrenziale (svalutando le potenzialità del BOTOX a vantaggio dello XEOMIN) e si risolverebbe in un

falso risparmio di spesa in quanto l'Amministrazione dovrà impiegare e pagare una maggiore quantità di biosimilare di quanto sarebbe stato necessario se avesse utilizzato l'*originator*.

La stazione appaltante aveva, tuttavia, basato la propria impostazione del rapporto di conversione di 1:1 sulla circostanza che i prodotti in gara: a) si basano sul medesimo principio attivo; b) hanno la stessa denominazione (tossina botulinica) e stesso codice nel sistema di classificazione anatomico terapeutico e chimico (ATC); c) sono equiparabili quanto a funzionalità terapeutica, secondo quanto accertato a livello europeo dall'E.M.A. al momento di fornire il parere per la autorizzazione alla messa in commercio dello XEOMIN.

Il Giudice amministrativo di primo grado aveva accolto il ricorso ritenendo gli atti impugnati viziati da un sottostante difetto di istruttoria sulla effettiva equivalenza dei due farmaci.

Più nello specifico il T.A.R. Toscana - dopo aver tracciato la differenza sussistente tra i concetti di "equivalenza" e "biosimilarità" - ha osservato che ogni decisione amministrativa che implichi la previa formulazione di un giudizio di equivalenza di medicinali di origine biologica deve essere sorretta da una adeguata istruttoria (in linea con quanto previsto dall'art. 15, comma 11 *quater*, del D.L. 95/2012) volta a verificare se le esigenze di cura per le quali i due prodotti devono essere impiegati possano essere indifferentemente soddisfatte con l'uso dell'uno o dell'altro. Il Tribunale amministrativo ha, inoltre, evidenziato che tale istruttoria non può riposare esclusivamente sulla identità del principio attivo e sul parere formulato in sede europea dall'E.M.A. ai fini della autorizzazione alla messa in commercio e che una scelta non ponderata che avalli l'inserimento *tout court* nello stesso lotto di specialità che posseggono caratteristiche diverse per efficienza terapeutica o per dosaggio, può condurre ad una alterazione dell'equilibrio competitivo.

Nel caso di specie, gli studi clinici presentati all'E.M.A. ai fini della messa in commercio dello XIAOMIN riguardavano le patologie del blefarospasmo e della distonia cervicale, ma non anche la spasticità degli arti superiori, in relazione alla quale patologia i dati istruttori in atti e gli esiti della verifica disposta nel corso del giudizio hanno evidenziato un rapporto non paritario fra i dosaggi dei due prodotti. Da tale considerazione il T.A.R. adito ha tratto la conferma del lamentato difetto di istruttoria alla base degli atti impugnati.

Il Giudice di secondo grado ha ribaltato la decisione sulla base di persuasive spiegazioni.

Gli elementi fattuali che ne delineano lo specifico contesto di riferimento sono: la circostanza, pacifica, che la gara di cui è causa è stata esperita senza limitazioni in ordine alle indicazioni terapeutiche cui destinare il principio attivo di origine biologica Tossina Botulinica; il farmaco biologico BOTOX della Allergan è indicato per il trattamento di nove indicazioni terapeutiche, che costituiscono la totalità degli impieghi clinici autorizzati della tossina botulinica di tipo A; fra le varie indicazioni XEOMIN ne intercetta tre, ovvero il trattamento sintomatico del blefarospasmo, della distonia cervicale di forma prevalentemente rotazionale e della spasticità post-ictus dell'arto superiore; i rimanenti sei impieghi clinici costituiscono una esclusiva di BOTOX; le due specialità mediche poste in concorrenza non possono definirsi "biosimilari" in senso proprio, pur condividendo lo stesso principio attivo e alcune comuni indicazioni cliniche.

Da tali dati fattuali è possibile trarre una serie di considerazioni.

Relativamente all'asserita illegittimità di porre a gara, nell'ambito del medesimo lotto, l'intero fabbisogno di tossina botulinica, senza considerare che detto fabbisogno non può materialmente essere soddisfatto indifferentemente con l'uno o con l'altro farmaco chiamati a concorrere, dal momento che, come si è evidenziato, BOTOX e XEOMIN condividono solo tre indicazioni terapeutiche su un totale di nove possibili impieghi clinici.

Secondo l'appellata, una più attenta valutazione del profilo in esame avrebbe consigliato di limitare il contingente di fabbisogno oggetto di gara, come è avvenuto in analoghe procedure di gara, in modo da consentire l'acquisizione con altre modalità del principio attivo da impiegare per gli usi non coperti dallo XEOMIN. Tuttavia, rilevava dal Consiglio di Stato che in realtà i fabbisogni indicati dalla stazione appaltante dovevano intendersi di natura indicativa e non vincolante, rendendo quindi possibile, in base al concreto andamento della pratica terapeutica, che una iniziale sproporzione quantitativa del lotto potesse trovare (almeno parziale) riequilibrio nella misura dell'effettiva richiesta dei singoli prodotti contemplati in fornitura. In altre parole, era consentito alle Aziende Sanitarie e Ospedaliere-Universitarie la possibilità di procedere ai loro ordinativi, secondo le necessità, senza che alcun fornitore possa sollevare eccezioni al riguardo o pretendere indennità di sorta.

Rileva sempre il superiore Giudice amministrativo che al fine di evitare ogni possibile dubbio inerente la legittimità degli atti di gara è necessario consentire, prevedendola specificamente nella *lex specialis*, la possibilità, ove necessario, di acquisto anche di prodotti non risultati aggiudicatari ma presenti nella graduatoria di gara, al prezzo indicato in sede di gara, per un ampio e indeterminato ventaglio di esigenze “*di continuità terapeutica, di ordine clinico, tecnico, scientifico*”.

Nel caso specifico poiché buona parte del totale fabbisogno terapeutico nella Regione Toscana è coperto da indicazioni esclusive del BOTOX, la circostanza che l'entità della fornitura sia stata mal proporzionata non pregiudica di certo la casa farmaceutica produttrice dell'*originator*, semmai il pregiudizio vi potrebbe essere per la stazione appaltante, essendo solo quest'ultima esposta al rischio potenziale di acquistare un quantitativo esorbitante, rispetto alle reali necessità, della specialità XEOMIN e, al

contempo, di doversi rifornire dell'altra specialità BOTOX per soddisfare le indicazioni terapeutiche non coperte dal farmaco aggiudicatario.

Del resto, la tecnica dell'acquisto di prodotti in gara offerti da ditte non vincitrici è diffusa nella prassi ed utilizzata proprio per lasciare dei margini prudenziali di libertà all'Amministrazione per i casi in cui, non essendoci sovrapposibilità fra i farmaci, può divenire necessario un acquisto di prodotti non aggiudicatari. I margini di rischio insiti nel meccanismo possono essere valutati dalle imprese nella formulazione di una prognosi attendibile dell'effettiva richiesta dei prodotti contemplati in fornitura (nell'ambito dei quantitativi indicati nei singoli lotti posti a gara) e, quindi, nella indicazione di un prezzo congruo rispetto a detta richiesta.

A ciò si aggiunga che l'effetto distorsivo della errata quantificazione del fabbisogno è stato tracciato dalla stessa parte appellata, ed è stato colto dal giudice di primo grado, proprio nei termini di una mera diseconomia dell'azione amministrativa, implicante un "eccesso di spesa non preventivata per la stazione appaltante e lo stesso sistema sanitario regionale", senza alcun riferimento a possibili pregiudizi per gli interessi dei soggetti concorrenti.

La controversia, andrebbe risolta in favore dell'Amministrazione anche in considerazione di altri elementi di fatto, che, dunque, debbono essere tenuti in debito conto nelle gare di aggiudicazione dei farmaci biologici, quali il concetto di medesimo dosaggio e medesima via di somministrazione.

Infatti, l'art. 15 comma 11 *quater* del D.L. 95/2012 "*le centrali regionali d'acquisto predispongono un lotto unico per la costituzione del quale si devono considerare lo specifico principio attivo (ATC di V livello), i medesimi dosaggio e via di somministrazione*", ma non possiamo non domandarci quale sia esattamente il concetto di "dosaggio" e di "somministrazione" e la loro esatta portata.

Ritornando al caso in esame fra i due farmaci, come emerge dagli studi clinici presentati all'E.M.A. ai fini della messa in commercio dello XIAOMIN, hanno una equivalenza di dosaggio nel trattamento delle patologie del

blefarospasmo e della distonia cervicale, mentre analogo rapporto paritario non è emerso con riguardo alla spasticità degli arti superiori, in questo caso, il rapporto di conversione tra le unità di principio attivo necessarie per realizzare il comune obiettivo terapeutico non è di 1:1. Ciò sta a significare che ad un'unità di BOTOX non corrisponde un'unità di XEOMIN. Ciò è la conseguenza della circostanza che i due farmaci presentano un diverso contenuto di neurotossina/100U: BOTOX, infatti, ha 0.73 ng/100U, mentre XEOMIN 0.44 ng/100U.

Dunque, solo per tale specifica patologia (la spasticità degli arti superiori) occorre un quantitativo più o meno doppio di unità di XEOMIN per ottenere un risultato comparabile a quello che si ottiene somministrando BOTOX, con un costo della terapia con XEOMIN che sarà normalmente superiore a quello che avrebbe sviluppato un'aggiudicazione per BOTOX, pur partendo i due farmaci da prezzi per unità non distanti: XEOMIN costo/100 unità pari ad €.105,00; BOTOX costo/100 unità pari ad €. 112,27.

A fronte di tali dati, sembrerebbe che l'indicazione di un equivalente dosaggio di 100 unità di principio attivo per fiala appare come un dato non del tutto esaustivo, in quanto, variando il contenuto di principio attivo presente nelle unità dei due prodotti, non è possibile stabilire un rapporto di dosi né eseguire una conversione tra le due unità di misura. Si ricorda che il confronto fra i prezzi più bassi, ai sensi dell'art. 95 del nuovo Codice Appalti, presuppone che i prodotti posti in gara siano direttamente comparabili in condizioni di perfetta parità; viceversa, se non vi è possibilità di comparare le offerte in condizioni di parità, perché, come nel caso di specie, il rapporto di conversione non è paritario, il confronto al prezzo più basso non può essere operato, in quanto risulterebbero falsati gli esiti della competizione. In altri termini, la legge di gara porrebbe ingiustamente posto sullo stesso piano prodotti aventi efficienza terapeutica diversa in termini di dosaggio,

attribuendo loro il medesimo valore nonostante le diverse quantità necessarie per le medesime necessità di cura.

La giurisprudenza amministrativa ha risolto tale interrogativo prendendo a base l'incidenza del diverso dosaggio sulle varie utilizzazioni dei farmaci che hanno concorso alla gara.

Sempre nel caso che stiamo esaminando la verifica ha portato alla conclusione che l'incidenza dell'approssimazione commessa dalla stazione appaltante nell'apparentamento dei due farmaci incide solo su una delle tre indicazioni terapeutiche per le quali gli stessi sono stati posti in competizione; e tale indicazione comune equivale ad una percentuale di impiego del principio attivo quantificabile nell'ordine del 9%.

A questo punto, in relazione all'unica indicazione terapeutica rispetto alla quale il rapporto di dosaggio tra i due farmaci risulta non paritario, occorre chiedersi se in essa siano insite incongruenze tali da inficiare la ragionevolezza della impostazione della legge di gara nel suo complesso. Detta valutazione impone di riflettere anche sullo sforzo istruttorio che può ritenersi esigibile dalle stazioni appaltanti al fine di limitare al massimo eventuali marginali differenze qualitative tra i prodotti in gara e uniformare la composizione dei lotti.

Ma tale valutazione ha quali elementi valutativi prodromici: la circostanza che una specifica valutazione dell'A.I.F.A. ai sensi dell'art. 15, comma 11 *ter*, non è richiesta in ordine all'equivalenza terapeutica tra medicinali biologici e biosimilari se non abbiano a base di principi attivi diversi, - per essi, infatti, *“l'identità del principio attivo e l'accertamento della biosimilarità rispetto al biologico di riferimento, compiuto dall'E.M.A. in sede di rilascio dell'AIC, assicurano che tra il biologico di riferimento ed corrispondente biosimilare non vi siano differenze cliniche rilevanti”*¹⁸⁰; dunque, la valutazione A.I.F.A., in tali casi, non è necessaria, non venendo in considerazione farmaci biologici a base di differenti principi

¹⁸⁰ Determinazione A.I.F.A. n. 204 del 6 marzo 2014.

attivi¹⁸¹; più volte la giurisprudenza amministrativa si è espressa riguardo alla legittimità di un bando che metta in diretta competizione farmaci biotecnologici, affermando che i vari prodotti biotecnologici (*originator* e similari) basati sullo stesso principio attivo, benché in qualche misura differenti tra loro per la complessità dei processi produttivi che li originano e, dunque, non qualificabili come "equivalenti" o "similari" in senso stretto, possono tuttavia essere usati come se fossero equivalenti nella generalità dei casi e salvo eccezioni, sempreché si osservi la cautela, una volta iniziato il trattamento con un prodotto, di proseguirlo (salvo eccezioni) con lo stesso prodotto¹⁸².

Ciò posto, il fatto che non sia richiesto all'Agenzia farmaceutica un giudizio di equivalenza terapeutica, rende di per sé scarsamente plausibile pensare che la verifica sulla efficacia terapeutica possa essere effettuata dalla singola stazione appaltante. Ciò perché da un lato la sicurezza ed efficacia terapeutica è insita nella circostanza che si tratti di farmaci per i quali è stata rilasciata l'autorizzazione all'immissione in commercio e che vengano acquistati per usi conformi alle relative indicazioni terapeutiche; dall'altro, il confronto qualitativo tra farmaci biotecnologici basati sullo stesso principio attivo non si presta a valutazione di piena equivalenza, ma è essenzialmente approssimativo poiché, diversamente dai prodotti di sintesi chimica, per i quali è predicabile una elevata replicabilità degli effetti e delle possibili controindicazioni, per i medicinali biotecnologici non vi è, allo stato, prova di un tasso accettabile di replicabilità del prodotto. Col che si spiega la circostanza che tra vari farmaci biologici contenenti la medesima sostanza attiva è possibile riscontrare differenze di materiali e di procedure che determinano l'unicità di ciascun prodotto biologico e addirittura, talvolta, differenze tra diversi lotti di un medesimo prodotto. Sussiste inoltre evidenza scientifica del fatto che le differenze, più o meno marcate, esistenti tra i farmaci biotecnologici

¹⁸¹ Consiglio di Stato, III, sentenze n. 5476/2015; n. 5707/2015; n. 3565/2016 e n. 5112/2016.

¹⁸² Consiglio di Stato, III, sentenze n. 5112/2016; n. 5478/2015 e n. 298/2014.

comportano che pazienti diversi affetti dalla medesima patologia non necessariamente possono essere curati con lo stesso farmaco biotecnologico e/o con uguali risultati, ben potendo darsi l'eventualità che essi pazienti reagiscano in modo diverso alla medesima cura¹⁸³.

Al medesimo ordine di considerazioni conducono i dati forniti dal verificatore in ordine al rapporto di dosi tra i due medicinali in questione: si tratta di dati (desunti da documentazione diversa dalle schede tecniche dei due medicinali) anch'essi affetti da limiti di approssimazione, poiché espunti da *test* variabili da un produttore all'altro, tali da indurre lo stesso verificatore a concludere che nella pratica il confronto risulta di fatto impossibile.

Preso atto dei dati fattuali appena richiamati l'unica conclusione possibile appare quella secondo cui il problema della raggruppabilità dei farmaci biotecnologici in un unico lotto attiene principalmente alla confrontabilità dei risultati terapeutici ottenibili che è tema risolvibile, al di là dell'individuazione dei diversi dosaggi, attenendo alla possibilità di raffrontare l'efficacia terapeutica delle diverse sostanze al fine di verificare che esse siano qualificabili come sovrapponibili in quanto utilizzabili per contrastare le medesime patologie.

Si giunge così alla conclusione secondo la quale un giusto limite di contemperamento entro il quale diversi prodotti farmaceutici biotecnologici possono essere messi in diretta competizione non può non tenere conto sia della complessità della valutazione di equivalenza terapeutica che su di essi si può esprimere; sia della necessità di perseguire un giusto equilibrio tra la tutela della salute pubblica e la sostenibilità per il bilancio pubblico della relativa spesa. Nell'ambito di questa *ratio* si colloca la previsione contenuta nell'art. 15 comma 11 *ter* del D.L. n. 95/12, conv. in L. n. 135/2012, nella parte in cui correla la predisposizione dei lotti ai soli parametri di comunanza, tra i farmaci

¹⁸³ Consiglio di Stato, sez. III, sentenza n. 5112/2016.

oggetto di apparentamento, del medesimo principio attivo (ATC di V livello), del medesimo dosaggio e della medesima via di somministrazione¹⁸⁴.

In conclusione l'appalto sarà legittimo quando si porrà in linea con tali indicazioni, rappresentando una accettabile approssimazione ed un adeguato punto di equilibrio tra la tutela della concorrenza, l'interesse pubblico all'approvvigionamento di farmaci contenenti un dato principio attivo al miglior prezzo disponibile e la tutela del diritto alla salute, declinato nella garanzia della continuità terapeutica e della possibilità di accedere ai farmaci più adatti alle diverse finalità di cura.

La ragionevolezza di tale contemperamento discenderà dal fatto che: 1) tra due o più farmaci, in relazione a dei determinati trattamenti, non sussistano differenze sul piano terapeutico se non sotto il profilo del differente rapporto di dosaggio (o conversione); 2) se anche vi fosse una patologia in relazione alla quale si registra un differente rapporto di dosaggio tra due o più farmaci essa incida in una misura non preponderante se rapportata alla totalità degli impieghi terapeutici del principio attivo; 3) la variante del rapporto di dosaggio non è tra i parametri di cui l'amministrazione deve tenere conto in modo vincolante, ai sensi l'art. 15, comma 11 *quater*, del D.L. 95/2012 e, comunque, nel caso specifico, non risulta tale da divaricare in modo rilevante la comparabilità dei prodotti; 4) si tratti, comunque, di farmaci tra i quali non possono sussistere significative differenze sul piano terapeutico e che perciò possano essere utilizzati per i medesimi fini, pur modulandone la relativa somministrazione in modo da assicurare che il paziente assuma il dosaggio necessario.

Non deve essere elemento di valutazione il semplicistico rapporto prezzo di un prodotto/quantità di principio attivo contenuta al suo interno; ovvero secondo cui il maggior quantitativo percentuale di principio attivo costituisce

¹⁸⁴ Consiglio di Stato, sez. III, sentenza n. 1306/2016.

elemento qualitativo premiale, in grado di rendere automaticamente preferibile il prodotto che possa vantare una tale caratteristica.

La stima qualitativa di un prodotto farmaceutico può risentire di considerazioni tecniche più articolate, involgenti ambiti di discrezionalità altamente specialistici, riguardanti l'ottimale modulazione di principi attivi ed eccipienti, in relazione alle sue modalità di somministrazione; la maggiore o minore tollerabilità che si vuole conferire alla singola unità di prodotto farmaceutico; la maggiore o minore versatilità di impiego conseguente ad una certa composizione del prodotto.

Per prodotti che si differenziano quanto ad eccipienti, percentuali di principio attivo contenute, modalità di somministrazione ed imballaggio, non sussistono elementi univoci da cui si possa desumere la superiorità qualitativa di un prodotto rispetto all'altro.

Nella seconda¹⁸⁵ si è esaminata la correttezza di una decisione del Tribunale Amministrativo Regionale per il Piemonte, su appello presentato dalla Regione Piemonte contro Abbvie S.r.l.

La decisione impugnata era relativa alla legittimità di un D.G.R. Piemonte che prevedeva l'assegnazione di obiettivi economico-gestionali di salute e di funzionamento dei servizi ai direttori generali/commissari delle aziende sanitarie regionali, finalizzati al riconoscimento del trattamento economico integrativo per l'anno 2016, collegandolo al raggiungimento di determinati risultati in termini di utilizzo di farmaci biosimilari.

Nel giudizio di primo grado la AbbVie¹⁸⁶ aveva impugnato tale deliberazione della Giunta Regionale ed in particolare la parte dell'appropriatezza prescrittiva e di riduzione delle variabilità dove era previsto

¹⁸⁵ Consiglio di Stato, sezione III, sentenza n. 2821/2018.

¹⁸⁶ AbbVie s.r.l. commercializza il medicinale HUMIRA a base di adalimumab, inserito nella c.d. classe H e rimborsabile dal S.S.N. nei casi in cui la relativa prescrizione sia resa in ambito ospedaliero ovvero in centri che dispongano di mezzi di diagnosi adeguati; detta specialità costituisce uno dei cinque principi attivi commercializzati in Italia e appartenenti alla categoria terapeutica degli inibitori del fattore di necrosi tumorale alfa (TNF alfa), classe ATC LO4AB.

che, in riferimento alla categoria terapeutica degli Inibitori del fattore di necrosi tumorale alfa (TNF — alfa), viene stabilito che nell'anno 2016 l'incidenza delle giornate di terapia erogate del gruppo LO4ABO2 sul totale del gruppo LO4AB a livello regionale e in ogni A.S.R. deve essere superiore al 65%, poiché da questo obiettivo si desume che la Regione intendeva orientare le prescrizioni in favore dell'altro principio attivo infliximab, ovvero delle meno costose versioni biosimilari dello stesso (marchio Remsina), che dovevano raggiungere il 65% del totale delle giornate di terapia relative all'intera categoria ATC LO4AB.

L'aspetto ancor più grave della deliberazione oggetto di impugnativa era che, a parere della ricorrente, sia nelle premesse che nel testo, veniva espressamente previsto che il mancato conseguimento del suddetto obiettivo sarebbe stato qualificato alla stregua di un grave inadempimento contrattuale, comportando ai sensi dell'art 3 *bis*, comma 7 *bis*, del d.lgs. n. 502/1992¹⁸⁷, la decadenza automatica dei direttori generali, prevedendo al contempo un premio di risultato (sotto forma di trattamento retributivo integrativo) in favore dei Direttori Generali e dei Commissari delle ASL che avessero conseguito una percentuale del 60% degli obiettivi prefissati.

Il Giudice amministrativo di primo grado accoglieva il ricorso ed annullava, nella parte impugnata, la deliberazione sulla base delle seguenti considerazioni: I) violazione dell'art. 13 bis, D.L. n. 179/2012, convertito in legge n. 221/2012, il quale ha introdotto il comma 11 *ter*, dell'art. 15, del D.L. n. 95/2012, secondo cui: "*Nell'adottare eventuali decisioni basate sull'equivalenza terapeutica tra medicinali contenenti differenti principi attivi, le regioni si attengono alle motivate e documentate valutazioni espresse dall'Agenzia Italiana del farmaco*", in quanto la valutazione di sovrapposibilità tra l'adalimumab e gli altri inibitori, vale a dire tra medicinali con diversi principi attivi, sarebbe stata operata dalla

¹⁸⁷ "7-bis. L'accertamento da parte della regione del mancato conseguimento degli obiettivi di salute e assistenziali costituisce per il direttore generale grave inadempimento contrattuale e comporta la decadenza automatica dello stesso".

Regione Piemonte al di fuori delle proprie competenze, poiché la menzionata disposizione predica la competenza esclusiva dell'Agenzia Italiana del Farmaco a stabilire l'equivalenza terapeutica, al fine di evitare che possano esserci determinazioni differenziate da Regione a Regione circa l'effettiva equivalenza terapeutica di principi attivi diversi; II) nel caso di specie, non sussistono motivate e documentate valutazioni espresse da A.I.F.A. circa la sovrapponibilità tra i vari principi attivi di cui alla classe ATC LO4AB; III) indirettamente lesa dalla delibera impugnata è anche la libertà prescrittiva del medico curante, non essendo la limitazione regionale assistita dalla mediazione della valutazione qualificata e insostituibile dell'A.I.F.A.; IV) la determinazione regionale implica un forte vincolo di cui i direttori generali delle A.S.L. e, loro tramite, i medici curanti operanti sotto le direttive delle rispettive A.S.L., devono ben tenere conto, limitandone di fatto la piena libertà prescrittiva attraverso meccanismi sanzionatori o premiali, oltre che di monitoraggio delle prescrizioni e dei trattamenti terapeutici, in grado di conformare le prescrizioni dei farmaci agli obiettivi prioritari di risparmio; mentre la riconosciuta facoltà delle Regioni, nell'esercizio delle proprie competenze, di enunciare direttive tese ad ottenere il risparmio di spesa non può incidere in alcun modo sulla libera prescrivibilità e sulla piena rimborsabilità di farmaci essenziali, in assenza del necessario passaggio tecnico di riconosciuta equipollenza da parte dell'A.I.F.A.; V) le contestate previsioni della delibera regionale correlano, in modo rigido e automatico, al mancato raggiungimento degli obiettivi di salute e assistenziali, non solo la mancata attribuzione della quota integrativa del trattamento economico dei direttori generali, ma anche una valutazione in termini di grave inadempimento contrattuale, tale da comportare *ipso iure* la decadenza del dirigente dall'incarico; VI) le stesse previsioni, pur non vincolando direttamente la libertà prescrittiva dei medici curanti, paiono certamente in grado di ingenerare nei destinatari (e nel personale medico operante sotto le direttive delle rispettive ASL) una

propensione ad uniformarsi, facendo così prevalere logiche di risparmio a discapito del parametro dell'appropriatezza della cura; VII) un ragionevole punto di equilibrio tra i diversi interessi variamente implicati dalla delibera *de qua* (legittime aspettative di risparmio nella spesa sanitaria perseguite dalla Regione; esigenze di cura dei pazienti e vincoli di appropriatezza nella scelta della terapia imposti ai medici curanti) avrebbe potuto essere individuato temperando la rigidità dei meccanismi sanzionatori e premiali in relazione ad ipotesi di motivata deroga al raggiungimento degli obiettivi di risparmio; VIII) appare, infatti, corretto fornire indicazioni di massima che, per ragioni di sostenibilità finanziaria, inducano a privilegiare l'uso del farmaco meno costoso: ma tali indicazioni non possono essere vincolanti, dovendo rimanere in capo al medico, ove lo ritenga necessario, la possibilità di prescrivere un diverso farmaco, anche per i pazienti *naive* e a maggior ragione per i pazienti necessitanti di continuità di cura.

La Regione Piemonte ha ritenuto ingiusta la decisione del T.A.R. e l'ha impugnata sulla base di una serie di considerazioni che, sinteticamente, si riportano: a) a seguito dei dati del rapporto O.S.M.E.D. 2014 (Osservatorio Nazionale sull'impiego dei medicinali), A.I.F.A. ha rilevato, tra le categorie terapeutiche a maggior impatto di spesa, anche quella rappresentata dai farmaci inibitori del fattore di necrosi tumorale alfa (ATC-L04AB); all'interno di questa categoria adalimumab e infliximab risulterebbero, secondo la Regione, sovrapponibili, essendo sufficiente consultare, in proposito, i siti di Pharmamedix e articoli scientifici. D'altra parte, la non equivalenza del principio attivo non escluderebbe, *ex se*, l'equivalenza terapeutica in assenza di una espressa determina A.I.F.A.; b) gli obiettivi della delibera sono stati individuati a seguito di una attenta ed approfondita analisi degli andamenti qualitativi e quantitativi dei consumi dalla quale è emerso che il prezzo di una confezione di prodotto Humira è pari a 37,07 euro a fronte del costo di euro 11,80 per il prodotto Remsima, insinuando, sulla base del Piano Nazionale

anticorruzione¹⁸⁸, nel quale si segnala che il settore dei farmaci rientra negli “*ambiti particolarmente esposti al rischio di fenomeni corruttivi e di conflitto di interessi*” e si sottolinea, in particolare, il rischio di “*abuso dell’autonomia professionale, da parte del medico, all’atto della prescrizione al fine di favorire la diffusione di un particolare farmaco*”; c) non vi è una correlazione automatica fra il mancato raggiungimento dell’obiettivo e la decadenza *ipso iure* dall’incarico; d) l’obiettivo contestato era stato prefissato sulla base dei due principi dell’appropriatezza e del risparmio.

Il Consiglio di Stato ha, tuttavia, rigettato l’impugnazione, fondamentalmente sulla base di un incontrovertibile argomentazione ossia che l’A.I.F.A. non li ha ritenuti nemmeno terapeuticamente assimilabili. Difatti, sarebbe irrilevante che la sovrapponibilità tra adalimumab e infliximab sia (asseritamente) attestata da fonti estranee ad A.I.F.A., proprio perché la norma di riferimento attribuisce all’A.I.F.A. e ad essa sola la competenza a compiere valutazioni in merito all’equivalenza terapeutica di medicinali a base di principi attivi diversi.

Inoltre, anche ammesso che possa essere vero che non vi sia una obbligatorietà della normativa regionale, l’impostazione di un regolamento non deve neanche avere la capacità di “ingenerare nei destinatari (e nel personale medico operante sotto le direttive delle rispettive ASL) una propensione ad uniformarsi”

Il fondamentale nucleo argomentativo della decisione della superiore giurisdizione amministrativa risulta del tutto coerente con le consolidate acquisizioni giurisprudenziali.

Innanzitutto, non è possibile da parte delle singole Regioni operare una valutazione di “sovrapponibilità” tra medicinali con diversi principi attivi. Si evidenzia in tal senso che ormai costituisce vero e proprio *ius receptum* nella giurisprudenza amministrativa che la valutazione di equivalenza terapeutica

¹⁸⁸ Deliberazione A.N.A.C. n. 12 del 28 ottobre 2015.

(ovvero, di sovrapponibile funzionalità terapeutica) tra medicinali basati su differenti principi attivi non possa essere effettuata dalle Regioni, ma che essa - in quanto incidente sui livelli essenziali delle prestazioni sanitarie, ai sensi dell'art. 15, comma 11 *ter*, D.L. n. 95 del 2012 - debba risultare da “*motivate e documentate valutazioni espresse dall’Agenzia italiana del farmaco*”, diversamente ove non vi siano principi attivi differenti non rende necessaria alcuna valutazione di equivalenza¹⁸⁹.

La valutazione di equivalenza ad opera dell’A.I.F.A., peraltro, non può essere sostituita da nessun altro elemento, seppur a carattere scientifico, quali gli articoli scientifici o le schede contenute nei siti *internet* delle case farmaceutiche interessate.

Le considerazioni sopra svolte non comportano, tuttavia, l’inibizione in radice alla singola Regione dell’esercizio, nell’ambito di politiche di razionalizzazione della spesa farmaceutica, di una funzione di orientamento nei confronti dei medici prescrittori, bensì la precisazione delle modalità e dei limiti insuperabili di questa attività di indirizzo, limiti invalicabili rappresentati per un verso, dall’esigenza di conservare, per ragioni di parità di trattamento, uniformità su tutto il territorio nazionale dei livelli essenziali di assistenza e, per l’altro, dall’autonomia decisionale del medico nella prescrizione di un farmaco, sotto il profilo dell’appropriatezza terapeutica.

Il giudizio si sposta così dall’*an* al *quomodo* e cioè, in sintesi, sul carattere cogente o meno di siffatte direttive regionali.

Ebbene, allorquando si ravvisi negli atti regionali di indirizzo – relativi, si ripete, alla “incentivata” prescrivibilità di determinati farmaci, contenenti principi attivi differenti rispetto a quelli “disincentivati” – un carattere limitativo e condizionante dell’autonomia prescrittiva del medico (oltreché fortemente “persuasivo” nei confronti dei Responsabili apicali delle Aziende sanitarie), vi può essere legittimità solo allorquando vi sia stata

¹⁸⁹ Cons. Stato, Sez. III, n. 5476/2015 e n. 5707/2015.

l'imprescindibile, preventiva e necessaria valutazione di equivalenza tra i suddetti, differenti principi attivi da parte di A.I.F.A., con la conseguente illegittimità dei provvedimenti regionali adottati in carenza di tale previa valutazione¹⁹⁰.

Si può, dunque, concludere che dal complesso delle disposizioni legislative dedicate a regolare la materia (*in primis* quelle del D.L. n. 179/2012), viene affidata esclusivamente all'A.I.F.A. la funzione relativa al rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio dei medicinali, alla loro classificazione, alle relative indicazioni terapeutiche, ai criteri delle pertinenti prestazioni, alla determinazione dei prezzi, al regime di rimborsabilità e al monitoraggio del loro consumo. Tali competenze sono state ripetutamente ed univocamente qualificate come esclusive, nel senso che le suddette funzioni - legislative ed amministrative - spettano solo all'autorità statale, restando preclusa alle Regioni la previsione, sia in via legislativa che amministrativa, di un regime di utilizzabilità e di rimborsabilità contrastante e incompatibile con quello stabilito, in via generale e sulla base dei pareri emessi dalla competente Commissione consultiva tecnico-scientifica - dall'A.I.F.A. a livello nazionale.

Vi è la necessità, pertanto, di trovare un punto di equilibrio tra le differenti esigenze, (statali) di salvaguardia dei L.E.A. sull'intero territorio nazionale e (Regionali) di contenimento della spesa farmaceutica. Equilibrio che è possibile raggiungere introducendo l'espressa previsione che qualora il medico non ritenesse di poter utilizzare il farmaco biosimilare o biologico *originator* al costo di terapia più basso rispetto al costo di terapia di altro farmaco biosimilare o biologico *originator*, debba semplicemente essere tenuto a motivare la scelta terapeutica, con specifica relazione indirizzata alla direzione sanitaria di appartenenza e di competenza territoriale dell'assistito, senza però che la scelta venga impedita o discriminata.

¹⁹⁰ Consiglio di Stato, sezione III, sentenza n. 4546/2017.

Le delibere corrette si pongono in una equilibrata ponderazione dei delicati interessi di rango costituzionale in gioco, fa salva tutta l'autonomia del medico e, con essa, il diritto alla salute del paziente nelle ipotesi in cui il farmaco biosimilare di minor costo, a parità, in astratto, di riconosciuta efficacia terapeutica, non possa garantire eguale o analogo risultato, in concreto, per il singolo paziente. L'onere motivazionale rinforzato che si raccomanda al medico, in questa seconda ipotesi, non ne mortifica l'autonomia decisionale e la liberà prescrittiva, ma anzi ne esalta il ruolo e rende evidenti - alla stregua di un principio di trasparenza della decisione medica che è oggetto di un fondamentale diritto dell'individuo ma anche di un interesse collettivo (art. 32 Cost.) - le ragioni tecnico-scientifiche della propria scelta in un panorama di risorse pubbliche ormai razionate, per via della crisi finanziaria, anche in un fondamentale settore dello Stato sociale di diritto come quello sanitario.

Parimenti non corrispondenti ai principi sopra delineati sono le delibere che, seppur non obbligano, vincolano fortemente la scelta dei soggetti che debbano utilizzare i farmaci biologici e/o biosimilari. Perché vi sia illegittimità non occorre neanche arrivare alle previsioni di decadenza dall'incarico dei Direttori generali/commissari delle aziende sanitarie regionali al mancato raggiungimento degli obiettivi di risparmio. Infatti, qualsiasi vincolo eccessivo previsto dalle direttive regionali (esempio inserimento di un farmaco - collocato in fascia H e utilizzabile esclusivamente in ambiente ospedaliero o in struttura ad esso assimilabile - nel Prontuario Terapeutico con la limitazione "in seconda linea"), determinerebbe l'illegittimità dell'atto, poiché quand'anche se ne volesse affermare la portata non strettamente "cogente", resterebbe il fatto che l'indicazione dettata dalla Regione è certamente in grado di orientare e condizionare la prescrizione del farmaco, e ciò in ragione della fonte qualificata dalla quale essa promana e, conseguentemente, dell'influenza persuasiva che essa è in grado di esercitare sulle scelte del personale medico ospedaliero operante alle dipendenze del servizio pubblico sanitario. Dunque,

non è necessario che gli indirizzi regionali assumano diretta valenza retributiva o, all'opposto, "disciplinare" nei confronti dei destinatari, essendo sufficiente la indubitabile efficacia di forte "*moral suasion*" (o *dissuasion*).

CONSIDERAZIONI FINALI

I farmaci c.d. biotecnologici o *biotech* non possono essere assimilati a quelli (chimici) di sintesi in quanto risultano ottenuti dalla elaborazione di cellule viventi e, come tali, presentano vari aspetti di eterogeneità legati alla cellula ospite utilizzata, ai plasmidi impiegati, alle condizioni di crescita, alla formazione e alle differenti metodiche di purificazione, così da presentare elementi di unicità non immediatamente trasferibili da un laboratorio ad un altro che rendono il prodotto unico e, anzi, qualificano il processo stesso come prodotto (A.I.F.A. *Concept Paper*).

Alla scadenza dei brevetti dei farmaci *biotech* c.d. *originator*, possono essere immessi in commercio farmaci con caratteristiche simili denominati biosimilari, per i quali, a differenza dei medicinali chimici di sintesi, la comunità scientifica e gli organismi preposti del settore (A.I.F.A. e E.M.A.) escludono la vicendevole sostituibilità terapeutica tra *originator* e biosimilari, come rilevabile anche dalle concrete modalità di somministrazione. Tale distinzione, oltre che assecondare il principio della continuità terapeutica e della libertà prescrittiva, che impongono per la salute del paziente la continuità nell'assunzione del medesimo farmaco *originator* e la non interscambiabilità automatica con il biosimilare soprattutto se si tratta di diversi principi attivi, è stata riconosciuta anche in ambito giurisprudenziale in relazione alla legittimità, per le stazioni appaltanti, di dare luogo a procedure negoziate, di indire gare per lotti separati o in unico lotto ma con possibilità di richiedere la fornitura *biotech* al prezzo offerto in gara, riconoscendone, appunto, la diversità sostanziale (Cons. Stato, Sez. III, 7.3.12, 1297). Non è possibile, in sostanza, in particolare ove si tratti di principi attivi diversi, prendere come riferimento esclusivamente il prezzo (più basso) di aggiudicazione del farmaco biosimilare senza darsi carico dell'approfondimento in ordine alla effettiva compatibilità con l'*originator*, che rimane competenza esclusiva dell'A.I.F.A.

Stabilita, in maniera inequivoca, l'impossibilità per il Servizio Sanitario Nazionale di bandire in lotto unico l'acquisto di farmaci biologici con principi attivi diversi, per l'evidente non interscambiabilità degli stessi, o con lo stesso principio attivo ma senza che l'A.I.F.A. ne abbia preventivamente accertato l'equivalenza, il secondo punto da affrontare sono le determinazioni e/o i PUD e/o le raccomandazioni emanate da alcune regioni che impongono l'uso di farmaci biosimilari, anche con differenti principi attivi, soprattutto per i soggetti "naïve", o limitino l'uso degli *originator* entro rigide soglie percentuali.

Anche tali atti amministrativi sono illegittimi, laddove vincolino fortemente la libertà di scelta fra l'*originator* ed il biosimilare. Ossia non è possibile stabilire soglie da raggiungere di prescrizione del farmaco a più basso costo, prevedendo premi per il raggiungimento o possibili licenziamenti per il mancato raggiungimento, poiché anche se tali norme non venissero considerate obbligatorie verrebbero "sentite" come tali dai soggetti destinatari di esse, con la conseguenza di indirizzare la prescrizione del farmaco, in ragione della fonte qualificata dalla quale proviene, da parte del personale medico ospedaliero operante alle dipendenze del servizio pubblico sanitario. Non è necessario in tal senso, come già ricordato, che gli indirizzi assumano diretta valenza retributiva o, all'opposto, "disciplinare" nei confronti dei destinatari, essendo sufficiente la indubitabile efficacia di forte "*moral suasion*" (o *dissuasion*).

Il divieto non può essere surrettiziamente aggirato tramite adozione di provvedimenti amministrativi che, limitando la prescrizione di tali farmaci, comportino quale conseguenza ineluttabile la non rimborsabilità (*rectius* non prescrivibilità), con pari lesione dei livelli essenziali di assistenza sul territorio nazionale o peggio che prevedano analoga limitazione superata una certa soglia percentuale, poiché in tal caso vi è una lesione dell'uguaglianza anche fra cittadini della medesima regione.

Non viola la legittimità dell'atto, invece, porre a carico del medico prescrittore l'onere motivazionale nel caso decida di curare il proprio paziente con un farmaco non vincitore di un bando di gara. Il medico in tali ipotesi conserva la piena autonomia decisionale e la libertà prescrittiva, dovendo semplicemente esplicitare le ragioni tecnico-scientifiche della propria scelta, alla stregua di un principio di trasparenza della decisione medica che non ne deprime ma anzi ne esalta il ruolo.

Rimane, in ogni caso, fondamentale il ruolo dell'A.I.F.A.

Dobbiamo ricordare *in primis* che ci troviamo nella quasi totalità dei casi di fronte a farmaci di fascia A, essenziali e integralmente rimborsabili¹⁹¹, intrinsecamente incidenti sui livelli di assistenza minima che debbono essere garantiti, in maniera più uniforme possibile, su tutto il territorio nazionale e pertanto del tutto intangibili a livello regionale, non espungibili dal regime di rimborsabilità senza la previa valutazione, *ex art.* 6 del D.L. n. 347 del 2001, dell'A.I.F.A. medesima, unico Ente al quale è concesso di stabilire l'equivalenza tra farmaci¹⁹².

Dunque, stabilire l'equivalenza terapeutica non è compito delle regioni, essendovi un difetto assoluto, *ex art.* 117 Cost., di competenza in favore dell'A.I.F.A.¹⁹³, Ente pubblico deputato ad assicurare la unitarietà nazionale del sistema farmaceutico *ex art.* 48, comma 2, del D.L. n. 269/2003¹⁹⁴.

¹⁹¹ La classe "A" comprende i farmaci essenziali e per le malattie croniche il cui costo è **a carico dello Stato**. I medicinali che rientrano in questa fascia sono dunque gratuiti anche se, a seconda delle normative regionali, può essere previsto un ticket di compartecipazione alla spesa a carico del cittadino.

¹⁹² Cfr. Consiglio di Stato, sezione V, sentenza n. 4084/2011.

¹⁹³ "Nel caso di specie la valutazione di sovrapposibilità di Filgastrim a Lenogastrim (ed addirittura quella di sostanziale sovrapposibilità di Filgastrim biosimilare a Lenogastrim), vale a dire di medicinali con diversi principi attivi, appare operata dalla Regione Lazio al di fuori delle sue competenze, poiché esprime un concetto del tutto analogo a quello di equivalenza terapeutica, per stabilire la quale la disposizione predetta predica la competenza esclusiva dell'Agenzia Italiana del Farmaco alla quale le Regioni non possono certamente sostituirsi." T.A.R. per il Lazio, sezione Terza Quater, sentenza n. 4514/2014.

¹⁹⁴ L'Agenzia Italiana del Farmaco è l'autorità nazionale competente per l'attività regolatoria dei farmaci in Italia. È un Ente pubblico che opera in autonomia, trasparenza e economicità, sotto la direzione del Ministero della Salute e la vigilanza del Ministero della Salute e del Ministero dell'Economia. Collabora con le Regioni, l'Istituto Superiore di Sanità, gli Istituti di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico, le Associazioni dei pazienti, i Medici e le Società Scientifiche, il mondo produttivo e distributivo. Nello specifico: garantisce l'accesso al farmaco e il suo impiego sicuro ed appropriato come strumento di difesa della salute; assicura la unitarietà nazionale del sistema farmaceutico d'intesa con le Regioni; provvede al governo della spesa farmaceutica in un contesto di compatibilità economico-finanziaria e competitività dell'industria farmaceutica; assicura innovazione, efficienza e semplificazione delle

L'A.I.F.A. è, in sostanza, lo strumento dello Stato che assicura la determinazione dei livelli essenziali delle prestazioni assistenziali, che debbono essere fruibili da tutti i cittadini in pari misura, su tutto il territorio nazionale, ivi incluse le prestazioni farmaceutiche per i medicinali di classe "A".

Di conseguenza non possono che essere affetti da nullità insanabile i provvedimenti delle regioni che chiedano di sostituire un farmaco di fascia "A" con un altro farmaco senza preventiva indicazione da parte dell'A.I.F.A. della indicazione di tali farmaci come non essenziali, poiché vi è la presenza di altri medicinali concedibili equivalenti e/o sovrapponibili, proprio per evitare che vi possa essere una differenziazione di trattamento fra regione e regione, nel rispetto del riparto di competenza fra Stato e Regioni.

Analoghe considerazioni possono farsi anche nel caso di farmaci biosimilari con il medesimo principio attivo, in assenza di una valutazione di equivalenza, perché violerebbe il principio di libertà prescrittiva (equivalenza che ricordiamolo non può essere dichiarata, affermando semplicemente che qualora un farmaco biosimilare costituisca un vantaggio economico il ricorso ad esso appare preferibile).

In punto di diritto alcuna validità potrebbe essere data alla circostanza che non si tratta di atti provvedimenti ma di raccomandazioni, poiché, come abbiamo visto poco sopra, anche la semplice imposizione di una procedura notevolmente aggravata per la somministrazione del farmaco e la responsabilità erariale in capo alle Direzioni Generali e/o ai medici, determina in chi è destinatario del provvedimento di un organo superiore, anche se in maniera inconscia, l'induzione a conformarsi ad esso, con conseguente limitazione della piena libertà prescrittiva: si pensi in particolare al medico ospedaliero che, oltre alla determinazione regionale, ha anche le disposizioni

procedure registrative, in particolare per determinare un accesso rapido ai farmaci innovativi ed ai farmaci per le malattie rare; rafforza i rapporti con le Agenzie degli altri Paesi, con l'Agenzia Europea dei Medicinali (E.M.A.) e con gli altri organismi internazionali; favorisce e premia gli investimenti in Ricerca e Sviluppo (R&S) in Italia, promuovendo e premiando la innovatività; dialoga ed interagisce con la comunità delle associazioni dei malati e con il mondo medico-scientifico e delle imprese produttive e distributive; promuove la conoscenza e la cultura sul farmaco e la raccolta e valutazione delle *best practices* internazionali. <http://www.agenziafarmaco.gov.it>

interne della Direzione Generale, organo amministrativo, che gli impongono di non superare i tetti di prescrizione del farmaco originale.

Da quanto fin qui, seppur sinteticamente, esposto appare evidente che dove non vi è indicazione da parte dell'A.I.F.A. della equivalenza tra farmaco originale e farmaco sostitutivo, a prescindere dal costo degli stessi, non vi può essere imposizione e/o raccomandazione alcuna che imponga al medico curante di prescrivere un farmaco in luogo di un altro.

Stabilita in linea ipotetica la libertà per il medico curante di prescrivere il farmaco che ritiene più adeguato al caso concreto, a meno di equivalenze correttamente stabilite dagli organi competenti, dobbiamo, in ogni caso, esaminare l'eventualità che al medico, per vari motivi (pensiamo all'ipotesi in cui la determina della Regione non venga impugnata), venga imposto di utilizzare un farmaco diverso da quello ritenuto più idoneo.

Ossia, valutiamo l'ipotesi che la Regione emani una direttiva in cui chieda ai medici prescrittori di indicare quale terapia il farmaco più economico, pur con la possibilità di eccezioni da dimostrare e spiegare però attraverso un complicato meccanismo, con conseguente danno erariale in capo al medico o all'Azienda Ospedaliera che non rispetti tale imposizione, o anche semplicemente indicando, fra i requisiti in base ai quali saranno valutati i Direttori Generali, la percentuale di farmaci biosimilari impiegati.

La Direzione Generale emana, certamente, una sua direttiva nella quale impone ai medici dipendenti di utilizzare il farmaco indicato dalla Regione, così evitando che la Corte dei Conti si interessi della struttura amministrata, ma lo stesso non può fare il medico.

Il medico che in tali ipotesi prescriva, comunque, il farmaco ritenuto idoneo è passibile di responsabilità penale, civile o erariale?

Tenderemo ad escludere da subito una eventuale responsabilità penale e civile in tal caso, perché nessuna condotta concreta è astrattamente ascrivibile ad una fattispecie penale e perché alcun danno si è prodotto al paziente che,

piuttosto, ha probabilmente beneficiato della continuità terapeutica. Diverso è il discorso per la responsabilità erariale, la quale - pur difficilmente configurabile per il medico che in scienza e coscienza prescrive il farmaco ritenuto migliore per il suo paziente - per essere definitivamente esclusa abbisogna in ogni caso dell'adozione di alcune precauzioni. Infatti, ove sia indicato un preciso percorso amministrativo al fine di poter procedere alla somministrazione di quel determinato farmaco è, comunque, consigliabile seguirlo, per quanto fastidioso e defaticante possa essere; ove tale percorso non sia ben individuato, è consigliabile invece far presente, tramite comunicazione al proprio referente, la motivazione per la quale il farmaco prescelto è da preferire a quello di minor costo.

Vi è, infine, da esaminare la fattispecie opposta, che si ha quando il medico somministri il farmaco indicato dalla Regione/Direzione Generale il luogo di quello ritenuto più idoneo ed in seguito il paziente, per motivi imponderabili, abbia quale conseguenza una complicanza imprevista e/o un esito infausto.

Ovviamente in tali ipotesi i profili di responsabilità sono esattamente opposti rispetto all'ipotesi precedente, non sarà configurabile la responsabilità erariale, occorrendo viceversa esaminare più compiutamente i profili di responsabilità penale e civile.

Tuttavia, vi è subito da osservare che ben difficilmente al medico potrà essere imputato alcunché anche in tale ipotesi. Relativamente alla responsabilità penale la condotta del medico appare non potere integrare l'elemento soggettivo di alcun reato colposo, non sussistendo né la colpa generica (negligenza, imprudenza ed imperizia)¹⁹⁵, né quella specifica (inosservanza di leggi, regolamenti, ordini o discipline). Il medico non può

¹⁹⁵ Art. 43 c.p.: "Articolo 43. "Elemento psicologico del reato. Il delitto: è doloso, o secondo l'intenzione, quando l'evento dannoso o pericoloso, che è il risultato dell'azione od omissione e da cui la legge fa dipendere l'esistenza del delitto, è dall'agente preveduto e voluto come conseguenza della propria azione od omissione; è preterintenzionale, o oltre la intenzione, quando dall'azione od omissione deriva un evento dannoso o pericoloso più grave di quello voluto dall'agente; è colposo, o contro l'intenzione, quando l'evento, anche se preveduto, non è voluto dall'agente e si verifica a causa di negligenza o imprudenza o imperizia, ovvero per inosservanza di leggi, regolamenti, ordini o discipline. La distinzione tra reato doloso e reato colposo, stabilita da questo articolo per i delitti, si applica altresì alle contravvenzioni, ogni qualvolta per queste la legge penale faccia dipendere da tale distinzione un qualsiasi effetto giuridico."

sostituirsi alle Agenzie deputate a valutare la sicurezza del farmaco, qualora quest'ultimo abbia l'approvazione da parte dell'E.M.A. e dell'A.I.F.A. deve essere considerato sicuro e prescrivibile, pertanto, alcuna responsabilità penale appare configurabile in capo al medico prescrittore¹⁹⁶. Ben difficilmente, tra l'altro, il Pubblico Ministero potrebbe riuscire a dimostrare, con un accertamento controfattuale, che somministrando al paziente il farmaco simile non si sarebbe verificata la medesima reazione. Sostanzialmente gli eventuali profili di responsabilità penale del medico non mutano nel presente caso rispetto a quelli rappresentabili in linea generale in ogni altro caso.

Altrettanto difficile, per i medesimi motivi appena esposti, è la configurabilità di una responsabilità civile. Si premette che la responsabilità del sanitario viene in rilievo sotto il profilo contrattuale, ex art. 2236 c.c.¹⁹⁷, ma solo in caso di dolo o colpa grave, nonché sotto il profilo extracontrattuale, in virtù del generale principio del *neminem laedere* posta a fondamento della responsabilità aquiliana ex art. 2043 c.c.¹⁹⁸ La differenza tra le due ipotesi di responsabilità attiene all'esistenza o meno del contratto tra medico e paziente, alla fonte della responsabilità (inadempimento contrattuale o fatto colposo), nonché alla prescrizione del diritto al risarcimento del danno (dieci o cinque anni). Nell'ipotesi prospettata è evidente l'insussistenza di inadempimento da parte del medico, nonché il difetto nella sua condotta di imprudenza, imperizia, negligenza o violazione di leggi, regolamenti, ordini e discipline, rilevando come i presupposti soggettivi della responsabilità aquiliana coincidano, peraltro, con quelli fondanti l'elemento psicologico delle norme incriminatrici astrattamente contestabili al medico. Dunque, del danno subito dal paziente, ammesso che si riesca a provare che sia conseguenza della

¹⁹⁶ Deve considerarsi colposa perché negligente ed imperita la condotta del medico che prescriva e somministri medicinali potenzialmente idonei a interferire su funzioni essenziali della persona senza verificarne preventivamente con i mezzi scientifici a disposizione, la tollerabilità da parte del paziente e l'inesistenza di controindicazioni e senza verificarne gli effetti nel corso della terapia. Cfr. Cassazione, sezione IV penale, sentenza n. del 28.5.03.

¹⁹⁷ Art. 2236 c.c.: "Se la prestazione implica la soluzione di problemi tecnici di speciale difficoltà, il prestatore d'opera non risponde dei danni, se non in caso di dolo o di colpa grave."

¹⁹⁸ Art. 2043 c.c.: "Qualunque fatto doloso o colposo, che cagiona ad altri un danno ingiusto, obbliga colui che ha commesso il fatto a risarcire il danno."

somministrazione del farmaco, dovrebbero farsi carico gli organi amministrativi, internazionali e nazionali, che rispettivamente ne hanno autorizzato e raccomandato l'uso, nonché le case farmaceutiche che l'hanno posto in commercio, unici soggetti ai quali il danno può essere ascrivibile, in via ipotetica.

In altri termini il medico non può essere incolpato di aver individuato *ex ante* in astratto, in base ai dati scientifici a sua disposizione e rispettando tutti i protocolli, il farmaco poi risultato dannoso, non potendo il giudizio di responsabilità essere fondato su una valutazione *ex post* ed in concreto degli effetti del farmaco medesimo. Tali effetti semmai il medico ha l'obbligo di segnalare alle competenti autorità ma non di anticiparli quasi fosse un veggente.

Art. 54 del D.Lgs. 50/2016 (accordi quadro): “1. Le stazioni appaltanti possono concludere accordi quadro nel rispetto delle procedure di cui al presente codice. La durata di un accordo quadro non supera i quattro anni per gli appalti nei settori ordinari e gli otto anni per gli appalti nei settori speciali, salvo in casi eccezionali, debitamente motivati in relazione, in particolare, all'oggetto dell'accordo quadro.

2. Nei settori ordinari, gli appalti basati su un accordo quadro sono aggiudicati secondo le procedure previste dal presente comma e dai commi 3 e 4. Tali procedure sono applicabili solo tra le amministrazioni aggiudicatrici, individuate nell'avviso di indizione di gara o nell'invito a confermare interesse, e gli operatori economici parti dell'accordo quadro concluso. Gli appalti basati su un accordo quadro non comportano in nessun caso modifiche sostanziali alle condizioni fissate nell'accordo quadro in particolare nel caso di cui al comma 3.

3. Nell'ambito di un accordo quadro concluso con un solo operatore economico, gli appalti sono aggiudicati entro i limiti delle condizioni fissate nell'accordo quadro stesso. L'amministrazione aggiudicatrice può consultare per iscritto l'operatore economico parte dell'accordo quadro, chiedendogli di completare, se necessario, la sua offerta.

4. L'accordo quadro concluso con più operatori economici è eseguito secondo una delle seguenti modalità:

- a) secondo i termini e le condizioni dell'accordo quadro, senza riaprire il confronto competitivo, se l'accordo quadro contiene tutti i termini che disciplinano la prestazione dei lavori, dei servizi e delle forniture, nonché le condizioni oggettive per determinare quale degli operatori economici parti dell'accordo quadro effettuerà la prestazione. Tali condizioni sono indicate nei documenti di gara per l'accordo quadro. L'individuazione dell'operatore economico parte dell'accordo quadro che effettuerà la prestazione avviene sulla base di decisione motivata in relazione alle specifiche esigenze dell'amministrazione;
- b) se l'accordo quadro contiene tutti i termini che disciplinano la prestazione dei lavori, dei servizi e delle forniture, in parte senza la riapertura del confronto competitivo conformemente alla lettera a) e, in parte, con la riapertura del confronto competitivo tra gli operatori economici parti dell'accordo quadro conformemente alla lettera c), qualora tale possibilità sia

stata stabilita dall'amministrazione aggiudicatrice nei documenti di gara per l'accordo quadro. La scelta se alcuni specifici lavori, forniture o servizi debbano essere acquisiti a seguito della riapertura del confronto competitivo o direttamente alle condizioni di cui all'accordo quadro avviene in base a criteri oggettivi, che sono indicati nei documenti di gara per l'accordo quadro. Tali documenti di gara precisano anche quali condizioni possono essere soggette alla riapertura del confronto competitivo. Le disposizioni previste dalla presente lettera, primo periodo, si applicano anche a ogni lotto di un accordo quadro per il quale tutti i termini che disciplinano la prestazione dei lavori, dei servizi e delle forniture in questione, sono definiti nell'accordo quadro, anche se sono stati stabiliti tutti i termini che disciplinano la prestazione dei lavori, dei servizi e delle forniture per altri lotti;

c) riaprendo il confronto competitivo tra gli operatori economici parti dell'accordo quadro, se l'accordo quadro non contiene tutti i termini che disciplinano la prestazione dei lavori, dei servizi e delle forniture.

5. I confronti competitivi di cui al comma 4, lettere b) e c), si basano sulle stesse condizioni applicate all'aggiudicazione dell'accordo quadro, se necessario precisandole, e su altre condizioni indicate nei documenti di gara per l'accordo quadro, secondo la seguente procedura:

a) per ogni appalto da aggiudicare l'amministrazione aggiudicatrice consulta per iscritto gli operatori economici che sono in grado di eseguire l'oggetto dell'appalto;

b) l'amministrazione aggiudicatrice fissa un termine sufficiente per presentare le offerte relative a ciascun appalto specifico, tenendo conto di elementi quali la complessità dell'oggetto dell'appalto e il tempo necessario per la trasmissione delle offerte;

c) le offerte sono presentate per iscritto e il loro contenuto non viene reso pubblico fino alla scadenza del termine previsto per la loro presentazione;

d) l'amministrazione aggiudicatrice aggiudica l'appalto all'offerente che ha presentato l'offerta migliore sulla base dei criteri di aggiudicazione fissati nei documenti di gara per l'accordo quadro.

6. Nei settori speciali, gli appalti basati su un accordo quadro sono aggiudicati in base a regole e criteri oggettivi che possono prevedere la riapertura del confronto competitivo tra gli

operatori economici parti dell'accordo quadro concluso. Tali regole e criteri sono indicati nei documenti di gara per l'accordo quadro e garantiscono parità di trattamento tra gli operatori economici parti dell'accordo. Ove sia prevista la riapertura del confronto competitivo, l'ente aggiudicatore fissa un termine sufficiente per consentire di presentare offerte relative a ciascun appalto specifico e aggiudicano ciascun appalto all'offerente che ha presentato la migliore offerta in base ai criteri di aggiudicazione stabiliti nel capitolato d'onere dell'accordo quadro. L'ente aggiudicatore non può ricorrere agli accordi quadro in modo da eludere l'applicazione del presente decreto o in modo da ostacolare, limitare o distorcere la concorrenza.”.

Art. 55 del D.Lgs. 50/2016 (sistema dinamico di acquisizione): *“Per acquisti di uso corrente, le cui caratteristiche, così come generalmente disponibili sul mercato, soddisfano le esigenze delle stazioni appaltanti, è possibile avvalersi di un sistema dinamico di acquisizione. Il sistema dinamico di acquisizione è un procedimento interamente elettronico ed è aperto per tutto il periodo di efficacia a qualsiasi operatore economico che soddisfi i criteri di selezione. Può essere diviso in categorie definite di prodotti, lavori o servizi sulla base delle caratteristiche dell'appalto da eseguire. Tali caratteristiche possono comprendere un riferimento al quantitativo massimo ammissibile degli appalti specifici successivi o a un'area geografica specifica in cui gli appalti saranno eseguiti.*

2. Per l'aggiudicazione nell'ambito di un sistema dinamico di acquisizione, le stazioni appaltanti seguono le norme previste per la procedura ristretta di cui all'articolo 61. Tutti i candidati che soddisfano i criteri di selezione sono ammessi al sistema; il numero dei candidati ammessi non deve essere limitato ai sensi degli articoli 91 e 135, comma 2. Le stazioni appaltanti che hanno diviso il sistema in categorie di prodotti, lavori o servizi conformemente al comma 1, precisano i criteri di selezioni applicabili per ciascuna categoria.

3. Nei settori ordinari, fermo restando quanto previsto dall'articolo 61, si applicano i seguenti termini:

a) il termine minimo per la ricezione delle domande di partecipazione è di trenta giorni dalla data di trasmissione del bando di gara o, se un avviso di preinformazione è utilizzato

come mezzo di indizione di una gara, dalla data d'invio dell'invito a confermare interesse. Non sono applicabili ulteriori termini per la ricezione delle domande di partecipazione una volta che l'invito a presentare offerte per il primo appalto specifico nel sistema dinamico di acquisizione è stato inviato;

b) il termine minimo per la ricezione delle offerte è di almeno dieci giorni dalla data di trasmissione dell'invito a presentare offerte. Se del caso si applica l'articolo 61, comma 5.

4. Nei settori speciali, si applicano i seguenti termini:

a) il termine minimo per la ricezione delle domande di partecipazione è fissato in non meno di trenta giorni dalla data di trasmissione del bando di gara o, se come mezzo di indizione di gara è usato un avviso periodico indicativo, dell'invito a confermare interesse. Non sono applicabili ulteriori termini per la ricezione delle domande di partecipazione dopo l'invio dell'invito a presentare offerte per il primo appalto specifico;

b) il termine minimo per la ricezione delle offerte è di almeno dieci giorni dalla data di trasmissione dell'invito a presentare offerte. Si applica l'articolo 61, comma 5.

5. Tutte le comunicazioni nel quadro di un sistema dinamico di acquisizione sono effettuate esclusivamente con mezzi elettronici conformemente all'articolo 52, commi 1, 2, 3, 5, 6, 8 e 9.

6. Per aggiudicare appalti nel quadro di un sistema dinamico di acquisizione, le stazioni appaltanti:

a) pubblicano un avviso di indizione di gara precisando che si tratta di un sistema dinamico di acquisizione;

b) nei documenti di gara precisano almeno la natura e la quantità stimata degli acquisti previsti, nonché tutte le informazioni necessarie riguardanti il sistema dinamico d'acquisizione, comprese le modalità di funzionamento del sistema, il dispositivo elettronico utilizzato nonché le modalità e le specifiche tecniche di collegamento;

c) indicano un'eventuale divisione in categorie di prodotti, lavori o servizi e le caratteristiche che definiscono le categorie;

d) offrono accesso libero, diretto e completo, ai documenti di gara a norma dell'articolo 74.

7. Le stazioni appaltanti concedono a tutti gli operatori economici, per il periodo di validità del sistema dinamico di acquisizione, la possibilità di chiedere di essere ammessi al sistema alle condizioni di cui ai commi da 2 a 4. Le stazioni appaltanti valutano tali domande in base ai criteri di selezione entro dieci giorni lavorativi dal loro ricevimento. Il termine può essere prorogato fino a quindici giorni lavorativi in singoli casi motivati, in particolare per la necessità di esaminare documentazione aggiuntiva o di verificare in altro modo se i criteri di selezione siano stati soddisfatti. In deroga al primo, secondo e terzo periodo, a condizione che l'invito a presentare offerte per il primo appalto specifico nel sistema dinamico di acquisizione non sia stato inviato, le stazioni appaltanti possono prorogare il periodo di valutazione, purché durante il periodo di valutazione prorogato non sia emesso alcun invito a presentare offerte. Le stazioni appaltanti indicano nei documenti di gara la durata massima del periodo prorogato che intendono applicare. Le stazioni appaltanti comunicano al più presto all'operatore economico interessato se è stato ammesso o meno al sistema dinamico di acquisizione.

8. Le stazioni appaltanti invitano tutti i partecipanti ammessi a presentare un'offerta per ogni specifico appalto nell'ambito del sistema dinamico di acquisizione, conformemente all'articolo 75 e all'articolo 131. Se il sistema dinamico di acquisizione è stato suddiviso in categorie di prodotti, lavori o servizi, le stazioni appaltanti invitano tutti i partecipanti ammessi alla categoria che corrisponde allo specifico appalto a presentare un'offerta. Esse aggiudicano l'appalto:

a) nei settori ordinari, all'offerente che ha presentato la migliore offerta sulla base dei criteri di aggiudicazione enunciati nel bando di gara per l'istituzione del sistema dinamico di acquisizione o, se un avviso di preinformazione è utilizzato come mezzo di indizione di una gara, nell'invito a confermare interesse;

b) nei settori speciali, all'offerente che ha presentato la migliore offerta sulla base dei criteri di aggiudicazione enunciati nel bando di gara per l'istituzione del sistema dinamico di acquisizione, nell'invito a confermare interesse, o, quando come mezzo di indizione di gara si usa un avviso sull'esistenza di un sistema di qualificazione, nell'invito a presentare un'offerta.

9. I criteri di cui al comma 8, lettere a) e b), possono, all'occorrenza, essere precisati nell'invito a presentare offerte.

10. Nei settori ordinari, le amministrazioni aggiudicatrici possono esigere, in qualsiasi momento nel periodo di validità del sistema dinamico di acquisizione, che i partecipanti ammessi innovino o aggiornino il documento di gara unico europeo di cui all'articolo 85, entro cinque giorni lavorativi dalla data in cui è trasmessa tale richiesta. L'articolo 85, commi da 5 a 7, si applica per tutto il periodo di validità del sistema dinamico di acquisizione.

11. Nei settori speciali, gli enti aggiudicatori che, ai sensi dell'articolo 136, applicano motivi di esclusione e criteri di selezione previsti dagli articoli 80 e 83, possono esigere, in qualsiasi momento nel periodo di validità del sistema dinamico di acquisizione, che i partecipanti ammessi innovino o aggiornino il documento di gara unico europeo di cui all'articolo 85, entro cinque giorni lavorativi dalla data in cui è trasmessa tale richiesta. L'articolo 85, commi da 5 a 7, si applica per tutto il periodo di validità del sistema dinamico di acquisizione.

12 Le stazioni appaltanti indicano nell'avviso di indizione di gara il periodo di validità del sistema dinamico di acquisizione. Esse informano la Commissione di qualsiasi variazione di tale periodo di validità utilizzando i seguenti modelli di formulari:

a) se il periodo di validità è modificato senza porre fine al sistema, il modello utilizzato inizialmente per l'avviso di indizione di gara per il sistema dinamico di acquisizione;

b) se è posto termine al sistema, un avviso di aggiudicazione di cui agli articoli 98 e 129, comma 2.

13. Non possono essere posti a carico degli operatori economici interessati o partecipanti al sistema dinamico di acquisizione i contributi di carattere amministrativo prima o nel corso del periodo di validità del sistema dinamico di acquisizione.

14. Il Ministero dell'economia e delle finanze, anche avvalendosi di CONSIP S.p.A., può provvedere alla realizzazione e gestione di un sistema dinamico di acquisizione per conto delle stazioni appaltanti, predisponendo gli strumenti organizzativi ed amministrativi,

elettronici e telematici e curando l'esecuzione di tutti i servizi informatici, telematici e di consulenza necessari.”.

Art. 60 del D.Lgs. 50/2016 (procedura aperta): *“Nelle procedure aperte, qualsiasi operatore economico interessato può presentare un'offerta in risposta a un avviso di indizione di gara. Il termine minimo per la ricezione delle offerte è di trentacinque giorni dalla data di trasmissione del bando di gara. Le offerte sono accompagnate dalle informazioni richieste dall'amministrazione aggiudicatrice per la selezione qualitativa.*

2. Nel caso in cui le amministrazioni aggiudicatrici abbiano pubblicato un avviso di preinformazione che non sia stato usato come mezzo di indizione di una gara, il termine minimo per la ricezione delle offerte, come stabilito al comma 1, può essere ridotto a quindici giorni purché siano rispettate tutte le seguenti condizioni:

a) l'avviso di preinformazione contiene tutte le informazioni richieste per il bando di gara di cui all'allegato XIV, parte I, lettera B, sezione B1, sempreché queste siano disponibili al momento della pubblicazione dell'avviso di preinformazione;

b) l'avviso di preinformazione è stato inviato alla pubblicazione da non meno di trentacinque giorni e non oltre dodici mesi prima della data di trasmissione del bando di gara.

2-bis. Le amministrazioni aggiudicatrici possono ulteriormente ridurre di cinque giorni il termine di cui al comma 1 nel caso di presentazione di offerte per via elettronica. disposizione introdotta dal DLgs 56-2017 in vigore dal 20-5-2017

3. Le amministrazioni aggiudicatrici possono fissare un termine non inferiore a quindici giorni a decorrere dalla data di invio del bando di gara se, per ragioni di urgenza debitamente motivate dall'amministrazione aggiudicatrice, i termini minimi stabiliti al comma 1 non possono essere rispettati.”.

Art. 61 del D.Lgs. 50/2016 (procedura ristretta): *“1. Nelle procedure ristrette qualsiasi operatore economico può presentare una domanda di partecipazione in risposta a un avviso di indizione di gara contenente i dati di cui all'allegato XIV, parte I, lettera B o*

C a seconda del caso, fornendo le informazioni richieste dall'amministrazione aggiudicatrice ai fini della selezione qualitativa.

2. Il termine minimo per la ricezione delle domande di partecipazione è di trenta giorni dalla data di trasmissione del bando di gara o, se è utilizzato un avviso di preinformazione come mezzo di indizione di una gara, dalla data d'invio dell'invito a confermare interesse.

3. A seguito della valutazione da parte delle amministrazioni aggiudicatrici delle informazioni fornite, soltanto gli operatori economici invitati possono presentare un'offerta.

Le amministrazioni aggiudicatrici possono limitare il numero di candidati idonei da invitare a partecipare alla procedura in conformità all'articolo 91. Il termine minimo per la ricezione delle offerte è di trenta giorni dalla data di trasmissione dell'invito a presentare offerte.

4. Nel caso in cui le amministrazioni aggiudicatrici hanno pubblicato un avviso di preinformazione non utilizzato per l'indizione di una gara, il termine minimo per la presentazione delle offerte può essere ridotto a dieci giorni purché siano rispettate tutte le seguenti condizioni:

a) l'avviso di preinformazione contiene tutte le informazioni richieste nel citato allegato XIV, parte I, lettera B sezione B1, purché dette informazioni siano disponibili al momento della pubblicazione dell'avviso di preinformazione;

b) l'avviso di preinformazione è stato inviato alla pubblicazione da non meno di trentacinque giorni e non oltre dodici mesi prima della data di trasmissione del bando di gara.

5. Le amministrazioni aggiudicatrici di cui all'articolo 3, comma 1, lettera c), possono fissare il termine per la ricezione delle offerte di concerto con i candidati selezionati, purché questi ultimi dispongano di un termine identico per redigere e presentare le loro offerte. In assenza di un accordo sul termine per la presentazione delle offerte, il termine non può essere inferiore a dieci giorni dalla data di invio dell'invito a presentare offerte.

6. Quando, per motivi di urgenza debitamente motivati è impossibile rispettare i termini minimi previsti al presente articolo, l'amministrazione aggiudicatrice può fissare:

a) per la ricezione delle domande di partecipazione, un termine non inferiore a quindici giorni dalla data di trasmissione del bando di gara;

b) un termine di ricezione delle offerte non inferiore a dieci giorni a decorrere dalla data di invio dell'invito a presentare offerte.”.

BIBLIOGRAFIA

- A.I.F.A., OssMed. (2014). *L'uso dei farmaci in Italia. Rapporto nazionale 2013*;
- A.I.F.A., OssMed. (2015). *L'uso dei farmaci in Italia. Rapporto nazionale 2014*.
- A.I.F.A., (2008). Approfondimento su: farmaci biotecnologici e biosimilari. *Bollettino di Informazione sui Farmaci*, XV:3 128-129.
- A.I.F.A., (2013). Indagine conoscitiva sulla sostenibilità del SSN: ulteriori approfondimenti. *audizione Commissione Sanità Senato*.
- A.I.F.A., (2013). *Position paper per i biosimilari*;
- A.I.F.A., (2014). Prodotti biofarmaceutici. Le approvazioni in Europa e negli Stati Uniti negli ultimi 4 anni. *Pillole in breve*;
- A.I.F.A., (2015, luglio 1). *Cos'è un farmaco*. Tratto da A.I.F.A.: <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/cose-un-farmaco-0>
- A.I.F.A., (2015, luglio). *Farmacovigilanza*. Tratto da www.A.I.F.A.gov.it
- A.I.F.A., (2015, marzo). *Notizie A.I.F.A.*. Tratto da A.I.F.A.: <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/fda-approva-primario-farmaco-biosimilare-negli-usa>;
- AIOM., (2014). *Farmaci biotecnologici e biosimilari. La rivoluzione dei biotech:dalle eritropoietine agli anticorpi monoclonali in oncologia*;
- Arrow, K. (1962). Economic Welfare and the Allocation of Resources for Invention. In R. Nelson, *The Rate and Direction of Inventive Activity*;
- Assogenerici. (2011). *Biosimilari: la guida*;
- Assogenerici. (2015, luglio). *Biosimilari*. Tratto da Assogenerici: <http://www.assogenerici.org/2011/biosimilari.asp?s=2&p=1&modulo=biosimilari>;
- Basso F., Cipriani F., Gerzeli S., Aguzzi G. Impatto clinico, economico e finanziario di lapatinib nel trattamento del tumore alla mammella metastatico HER2+ in Italia. *Quaderni dell' IJPH* 2009; 6 (1) Suppl 1: 44-60.
- Benucci M., Saviola G., Baiardi P., Manfredi M. Cost-effectiveness treatment with rituximab in patients with rheumatoid arthritis in real life. *Rheumatol Int* 2011; 31: 1465-1469.
- Berto P., Lopatriello S., Arcaini L., et al. Costo efficacia di rituximab nella terapia di mantenimento in soggetti affetti da linfoma non-Hodgkin follicolare refrattario o recidivante. *Pharmacoeconomics Italian research articles* 2007; 9 (1): 9-19.
- Berto P., Morsanutto A., Lopatriello S., et al. Analisi di costo efficacia di rituximab + CHOP *versus* CHOP in soggetti affetti da linfoma non-Hodgkin aggressivo. *Pharmacoeconomics Italian research articles* 2004; 6 (3): 151-160.
- BGMA. (2013). *Biosimilar medicines. Maximising benefits for patients and the NHS*;
- Biologics Price Competition and Innovation Act, BPCI Act SEC. 7002 b;
- Brown B., Diamantopoulos A., Bernier J., et al. An economic evaluation of cetuximab combined with radiotherapy for patients with locally advanced head and neck cancer in Belgium, France, Italy, Switzerland, and the United Kingdom. *Value Health* 2008; 11 (5): 791-799.
- Capri S., Ricciardi W. Advate nel trattamento dell'emofilia A - analisi costo-efficacia della terapia on-dE.M.A.nd vs. profilassi basata sull'emivita del prodotto. *Quaderni dell' IJPH* 2011; 8 (2) Suppl 1: S61-S67.
- Capri S., Veneziano M.A. Analisi costo-efficacia della vaccinazione anti HPV in Italia. *Quaderni dell' IJPH* 2014; 3 (8): 101- 116.
- Carson KL. Flexibility—The guiding principle for antibody manufacturing. *Nat Biotech* 2005; 23:1054-8;
- Casadei, G. (2013). Biosimilari e sostituibilità: a che punto siamo? *Giornale Italiano di Farmacoeconomia e Farmacoutilizzazione* 2013 , 2 (5): 11-19;
- *Centro Studi e Ricerche sulle Biotecnologie Sanitarie e Settore Biotech- Report 2015* Pag. 99 e 100;

- Cicchetti A., Ruggeri M. Valutazione economica di ranibizumab vs. pegaptanib o vs. terapia fotodinamica con verteporfina. *Quaderni dell' IJPH* 2009; 6 (2) Suppl 3: 1-14.
- Cimmino M.A., Leardini G., Salaffi F., et al. Assessing the cost-effectiveness of biologic agents for the management of moderate-to-severe rheumatoid arthritis in anti-TNF inadequate responders in Italy: a modelling approach. *Clin Exp Rheumatol* 2011; 29 (4): 633-641.
- Colombo G.L., Di Matteo S., Salaffi F., et al. Impatto farmaco-economico del trattamento dell'artrite reumatoide con farmaci biologici: i risultati del registro GISEA. *Quaderni dell' IJPH* 2012; 1 (3): 66-75.
- Commissione Regionale del Farmaco dell'Emilia Romagna. (2011). *Medicinali biosimilari: modalità di inserimento e raccomandazioni per l'uso PTR*;
- Commissione UE. (2013). *Cosa c'è da sapere sui medicinali biosimilari*;
- Consensus Information Paper 2013. What you need to know about Biosimilar Medicinal Products;
- Danova M., Chirolì S., Rosti G., Doan Q.V. Cost-effectiveness of pegfilgrastim versus six days of filgrastim for preventing febrile neutropenia in breast cancer patients. *Tumori* 2009; 95: 219-226.
- De Portu S., Del Giglio M., Altomare G., et al. Cost-effectiveness analysis of TNF- α blockers for the treatment of chronic plaque psoriasis in the perspective of the Italian health-care system. *Dermatol Ther* 2010; 23 (Suppl 1): S7-S13.
- De Portu S., Mantovani L.G., Olivieri I. Analisi di costo-utilità di abatacept nell'artrite reumatoide in Italia. *Farmeconomia e percorsi terapeutici* 2008; 9 (1): 19-26.
- De Waure C., Specchia M.L., Cadeddu C., et al. The prevention of postmenopausal osteoporotic fractures: results of the health technology assessment of a new antiosteoporotic drug. *Bio Med Research International* 2014; 2014.
- Diamantopoulos A., Benucci M., Capri S., et al. Economic evaluation of tocilizumab combination in the treatment of moderate-to-severe rheumatoid arthritis in Italy. *J Med Econ* 2012; 15 (3): 576-585.
- Domande e risposte sui medicinali biosimilari - Q&A 27 September 2012 (E.M.A./837805/2011);
- Eandi M., Salvarani C. Analisi farmaco-economiche dei trattamenti biologici per la cura dell'artrite psoriasica. *Farmeconomia e percorsi terapeutici* 2006; 7 (3): 171-186.
- EGA e Assogenerici. (2011). *Biosimilari: la guida*;
- E.M.A. "Guideline on similar biological medicinal products" (23 October 2014 CHMP/437/04 Rev 1);
- E.M.A. Concept Paper "Revision of the guideline on similar biological medicinal product" (CHMP/BMWP/572643/2011);
- E.M.A. Guideline "Comparability of medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance - Quality issues" (CPMP/ICH/5721/03);
- E.M.A. Guideline "Non-clinical and clinical development of similar medicinal products containing recombinant interferon alpha" (EMEA/CHMP/BMWP/102046/2006);
- E.M.A. Guideline "Similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues" (EMEA/CHMP/BMWP/42832/2005);
- E.M.A. Guideline "Similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: quality issues" (EMEA/CHMP/BWP/49348/2005);
- E.M.A. Guideline "Similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: quality issues" (/CHMP/BWP/247713/2012);
- E.M.A. Guideline "Similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues" (EMEA/CHMP/BMWP/42832/2005);
- E.M.A. Guideline "Similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active 388 substance: quality issues" (/CHMP/BWP/247713/2012);

- E.M.A. Guideline “*Similar biological medicinal products containing recombinant erythropoietins*” (EMEA/CHMP/BMWP/301636/08);
- E.M.A. Guideline “*Similar biological medicinal products*” (CHMP/437/04);
- E.M.A. Guideline on “*Similar biological medicinal products containing monoclonal antibodies – non-clinical and clinical issues*” (E.M.A./CHMP/BMWP/403543/2010);
- E.M.A. Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) - E.M.A./169546/2012 - Module X – Additional monitoring;
- E.M.A. Guideline on immunogenicity assessment of monoclonal antibodies intended for in vivo use (E.M.A./CHMP/BMWP/86289/2010 Rev.2);
- E.M.A. Procedural advice for users of the Centralised Procedure for Similar Biological Medicinal Products applications -Document September 2012 (E.M.A./940451/2011);
- E.M.A., (2011). E.M.A./837805/2011;
- E.M.A., (2015, marzo). E.M.A. Procedural advice for users of the Centralised Procedures fo Similar Biological Medicinal Products applications. *Questions & Answers*;
- Favato G., Baio G., Capone A., et al. A novel health economic evaluation of a vaccination strategy to prevent HPV-related diseases. The BEST Study. *Med Care* 2012; 50 (12): 1076-1085.
- FDA. (2015, giugno 2). <http://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/HowDrugsareDevelopedandApproved/ApprovalApplications/TherapeuticBiologicApplications/Biosimilars/ucm241718.htm>. Tratto da www.fda.gov;
- FDA. (2015, giugno 3). *Purple Book: Lists of Licensed Biological Products with Reference Product Exclusivity and Biosimilarity or Interchangeability Evaluations*. Tratto da FDA: <http://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/HowDrugsareDevelopedandApproved/ApprovalApplications/TherapeuticBiologicApplications/Biosimilars/ucm411418.htm>;
- Ferrandiz, J., & Towse, A. (2014). *What is the role of HTA for Biosimilar?*
- Ferrara F., Ravasio R. Cost effectiveness analysis of the addition of rituximab to CHOP in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma. *Clin Drug Invest* 2008; 28 (1): 55-65.
- Flodmark, C., Lilja, K., Woehling, H., & Järholm, K. (2013). Switching From Originator to Biosimilar Human Growth Hormone Using Dialogue Teamwork: Single-Center Experience From Sweden. *Biologics in Therapy* , 3:35-43;
- Giuliani G., Grossi F., De Marinis F., Walzer S. Cost-effectiveness analysis of bevacizumab *versus* pemetrexed for advanced non-squamous NSCLC in Italy. *Lung Cancer* 2010; 69 (S1): S11-S17.
- Grabowski, H., Guha, R., & Salgado, M. (2014). Biosimilar competition: lessons from Europe. *Nature Reviews | Drug Discovery* , (vol. 13) 99-100;
- Grabowsky, H. (2015). *Biosimilar Competition: Lessons from Europe and Prospects for the US*;
- Guideline on evaluation of similar biotherapeutic products (SBPs), WHO 2009;
- ICH guideline Q5C: Note for guidance on quality of biotechnological products: Stability testing of 408 biotechnological/biological products (CPMP/ICH/138/95);
- ICH guideline Q5E: Note for guidance on biotechnological/biological products subjected to 405 changes in their manufacturing process (CPMP/ICH/5721/03);
- ICH guideline Q6B: Note For Guidance on Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for Biotechnological/Biological Products (CPMP/ICH/365/96);
- ICH topic S6 – Note for guidance on preclinical safety evaluation of biotechnology-derived pharmaceuticals (CPMP/ICH/302/95);
- IMS Institute for Healthcare Informatics. (2014). *Assessing biosimilar uptake and competition in European Markets*;

- IMS. (2011). *Shaping the biosimilars opportunity: A global perspective on the evolving biosimilars landscape*;
- KCE. (2014). *Barriers and opportunities for the uptake of biosimilar medicines in Belgium*;
- Kirchlechner, T. (2013). *Biosimilar Regulatory Overview*. Tratto da Portal.anvisa.gov.br/: <http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/d9517880410c414b93dd939cca79f4cf/Panorama+mundial+do+desenvolvimento+de+produtos+biotecnol%C3%B3gicos+-+Thomas+Kichlechner.pdf?MOD=AJPERES>;
- Lazzaro C., Beelke M. Analisi costi-efficacia di Y-ibritumomab tiuxetano (Zevalin®) vs. terapie attualmente disponibili nel trattamento dei pazienti affetti da linfoma non-Hodgkin (LNH) refrattario o recidivato. *Farmeconomia e percorsi terapeutici* 2005; 6 (4): 317-332.
- Lazzaro C., Bianchi C., Peracino L., et al. Economic evaluation of treating clinically isolated syndrome and subsequent multiple sclerosis with interferon β -1b. *Neurol Sci* 2009; 30: 21-31.
- Liberato N.L., Marchetti M., Barosi G. Cost effectiveness of adjuvant trastuzumab in human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25 (6): 625-633.
- Loiacono, C., Sgroi, C., Coppolino, S., Cannata, A., Ferrara, R., Arcoraci, V., et al. (2012). How much are biosimilars used in southern Italy?: a retrospective analysis of epoetin utilization in the local health unit of Messina in the years 2010-2011. *BioDrugs* , 26(2):113-20;
- Lucioni C., Mazzi S., Miceli G., et al. Valutazione economica del trattamento con alteplase di pazienti con ictus ischemico in fase acuta, con riferimento all'Italia. *Pharmacoeconomics Italian research articles* 2010; 12 (2): 91-103.
- Mantovani L.G., Belisari A., Szucs T.D. Pharmaco-economic aspects of in-vitro fertilization in Italy. *Hum Reprod* 1999; 14 (4): 953-958.
- Marchetti M., Liberato N.L., Di Sabatino A., Corazza G.R. Cost-effectiveness analysis of top-down *versus* step-up strategies in patients with newly diagnosed active luminal Crohn's disease. *Eur J Health Econ* 2013; 14: 853-861.
- Mennini F.S., Giorgi Rossi P., Palazzo F., LARGERON N. Health and economic impact associated with a quadrivalent HPV vaccine in Italy. *Gynecol Oncol* 2009; 112: 370-376.
- Ministero della Salute. (2015, luglio). *Health Technology Assessment (HTA)*. Tratto da Ministero della Salute: [www.salute.gov.it/portale/temi/pd2_6.jsp?lingua=italiano&id=1202&area=dispositivi medici&menu=tecnologie](http://www.salute.gov.it/portale/temi/pd2_6.jsp?lingua=italiano&id=1202&area=dispositivi%20medici&menu=tecnologie);
- Multisource (Generic) Pharmaceutical Products: Guidelines On Registration Requirements To Establish Interchangeability World Health Organization WHO Technical Report Series, No. 937, 2006;
- Murphy, B. (2015, giugno 11). Debate over naming of biosimilars intensifies ahead of WHO meeting. *The Pharmaceutical Journal*;
- Natl Compr Canc Netw 2011 Sept; 9: Suppl 4: S1- -22;
- NCCN. (2011). NCCN Biosimilars White Paper: Regulatory, Scientific, and Patient Safety Perspectives. *Journal of National Comprehensive Cancer Network* , (vol. 9) s1-s22;
- NICE. (2010). *Human growth hormone (somatropin) for the treatment of the growth failure in children*;
- Olivieri I., De Portu S., Salvarani C., et al. The psoriatic arthritis cost evaluation study: a cost-of-illness study on tumour necrosis factor inhibitors in psoriatic arthritis patients with inadequate response to conventional therapy. *Rheumatology (Oxford)* 2008; 47 (11): 1664-1670.
- OMS. ((937) 2006). *Technical Report*;

- Pani L., Montilla S, Pimpinella G, Bertini Malgarini R, Biosimilars: the paradox of sharing the same pharmacological action without full chemical identity. *Expert Opin Biol Ther.* 2013 Oct;13(10):1343-6;
- Patient Advocate Foundation. (2013). *Patient Data Analysis Report*;
- Ravasio R., Lucioni C., Chirico G. Costo-efficacia di palivizumab *versus* non profilassi nella prevenzione delle infezioni da VRS nei bambini pretermine, a diversa età gestazionale. *Pharmacoeconomics Italian research articles* 2006; 8 (2): 105-117.
- Sackman, J., & Kuchenreuther, M. ((2015) vol. 28:2). The Bullish Outlook for Biosimilars. *Biopharm international*;
- Schiestl M, Stangler T, Torella C, Čepeljnik T, Toll H, Grau R., Acceptable changes in quality attributes of glycosylated biopharmaceuticals, *Biotechnol.* 2011 Apr;29(4):310-2;
- Schneider CK Biosimilars in rheumatology: the wind of change, *Ann Rheum Dis.* 2013 Mar;72(3):315-8;
- Schneider CK Biosimilars in rheumatology: the wind of change, *Ann Rheum Dis.* 2013 Mar;72(3):315-8;
- Sekhon, B., & Saluja, V. (2011, Bhupinder Singh). Biosimilars: an overview. *Biosimilar* , I:1-11;
- SIF. (2014). *Revisione della posizione sui farmaci biosimilari da parte della Società Italiana di Farmacologia*;
- Simoens, S. (2011). Biosimilar medicines and cost-effectiveness. *ClinicoEconomics and Outcome Research* , (3) 29-36;
- Spandonaro F., Ayala F., Berardesca E., et al. The cost effectiveness of biologic therapy for the treatment of chronic plaque psoriasis in real practice settings in Italy. *BioDrugs* 2014; 28: 285–295.
- Specchia M.L., De Waure C., Gualano M.R., et al. Health technology assessment of belimumab: a new monoclonal antibody for the treatment of systemic lupus erythE.M.A.tosus. *BioMed Research International* 2014; 2014.
- Stewart, A., Aubrey, P., & Belsey, J. (2010). Addressing the health technology assessment of biosimilar pharmaceuticals. *Current Medical Research Opinions* , 2119-2126;
- Walsh, K., Berger, D., Boedenmuller, W., & Whitehouse, J. (2013). The German Quota System as a Model for Biosimilar Cost Savings in Epoetin Treatment. *Value in Health* , 16-A427.
- Weise M. et al. Biosimilars: what clinicians should know, *Blood* 2012 Dec; 120 (26) 5111-7;
- Wilkins, A., Venkat, M., Brown, A., Dong, J., Ran, N., Hirsch, J., et al. (2014). Patient Perspectives on Biosimilar Insulin. *Journal of Diabetes Science and Technology* , Vol. 8(1) 23–25.
- Zelenetz AD et al., NCCN Biosimilars White Paper: regulatory, scientific, and patient safety perspectives, *J Natl Compr Canc Netw* 2011 Sept; 9: Suppl 4: S1- -22;
- Zelenetz AD et al., NCCN Biosimilars White Paper: regulatory, scientific, and patient safety perspectives, J;