

## ANALISI DELLE DELIBERE REGIONALI SUI BIOSIMILARI

**Achille P. Caputi<sup>1</sup>, Roberto Bordonaro<sup>2</sup>, Fabrizio Pane<sup>3</sup>, Filippo Buccella<sup>4</sup>**

<sup>1</sup> Professore ordinario di Farmacologia, Facoltà di Medicina e Chirurgia Università di Messina

<sup>2</sup> Responsabile UO Oncologia Medica A.O. Garibaldi-Nesima

<sup>3</sup> Professore ordinario facoltà di medicina e chirurgia Università Federico II di Napoli

<sup>4</sup> Presidente Parent Project Onlus

### **Farmaci Biosimilari: analisi di contesto**

La scadenza del brevetto dei primi farmaci biologici ha generato un'opportunità di sviluppo per i farmaci così detti biosimilari, "medicinali simili a un prodotto biologico di riferimento già autorizzato nell'Unione Europea e per il quale sia scaduta la copertura brevettuale"<sup>1</sup>.

Il dibattito sui farmaci biologici e biosimilari in Italia va avanti da quasi 10 anni con position papers di svariate società scientifiche e disposizioni regionali estremamente eterogenee senza che vi siano concrete soluzioni e generando incertezze sul reale stato dell'arte in questo campo. La conseguenza di tale indeterminatezza è la disparità di utilizzo di tali categorie di farmaci a livello nazionale e regionale, connaturata dai bisogni differenziati di prescrittori e decisori. Il tema dell'utilizzo dei biosimilari, come anche per i generici, è diventato, oggi, di primaria importanza ai fini della razionalizzazione della spesa sanitaria, nella fattispecie farmaceutica, a favore del finanziamento dell'innovazione farmacologica.

In tale contesto nasce il progetto "*Linee Guida Regionali mAb*" con l'ambizioso obiettivo di supportare le Regioni nella valutazione di eventuali misure di politica economico sanitaria legate ad un utilizzo appropriato e sostenibile degli anticorpi monoclonali (mAb) e dei rispettivi biosimilari. Le proposte che seguono derivano dalle considerazioni scaturite da un gruppo di lavoro costituito dai seguenti esperti: Prof. Achille Caputi (Farmacologo), Prof. Fabrizio Pane (Oncoematologo), Dott. Roberto Bordonaro (Oncologo), Dott. Filippo Buccella (Farmacista esperto dei pazienti).

Il gruppo di lavoro così composto, in considerazione dell'imminente avvento dei biosimilari dei mAb, si è posto l'obiettivo di:

- Stimolare la comunità scientifica a delineare più precisamente il concetto di paziente naïve;
- Valutare lo stato dell'arte sulle normative regionali emanate sui Biosimilari di I e II generazione;
- Determinare criteri oggettivi ed elementi condivisi che dovrebbero essere presi in considerazione dalle Regioni per la definizione di norme inerenti i mAb ed i Biosimilari mAb.

---

<sup>1</sup> "I Farmaci Biosimilari" Position Paper AIFA.

## **Il paziente Naïve**

Il gruppo di lavoro, alla luce delle limitate evidenze esistenti sul paziente naïve, concorda rispetto alla mancanza in letteratura di una definizione chiara di paziente secondary naïve, considerando, invece, chiara ed esaustiva la definizione di paziente primary naïve.

Per la definizione di secondary naïve, è necessario considerare che nel caso dei mAb, il problema non è solo la safety, ma anche l'efficacia clinica, che a seconda della molecola può richiedere una valutazione nel breve o nel lungo periodo. Pertanto, in una fase iniziale di introduzione sul mercato dei biosimilari, sarà verosimile che verranno trattati con questi farmaci solo i pazienti mai trattati prima (primary).

Se tuttavia si considera il possibile utilizzo del biosimilare mAb per indicazioni ottenute senza studio clinico dedicato, ma tramite il meccanismo di estensione dell'indicazione, l'opinione generale sembra quella di preferire l'uso solo nei pazienti e nei setting assistenziali per i quali sono disponibili dati e pubblicazioni.

E' auspicabile quindi che, con la progressiva disponibilità di dati di studi di fase IV, i clinici possano ampliare la casistica di pazienti da trattare.

Nasce, quindi, l'esigenza di promuovere, anche attraverso il supporto di AIFA, lo sviluppo di studi post marketing.

## **Analisi della normativa regionale sui Biosimilari**

Secondo il rapporto Osmed 2014, molte Regioni hanno emanato direttive per promuovere la razionalizzazione della prescrizione e dell'utilizzazione di medicinali biosimilari, oncologici ed oncoematologici ad alto costo.

Lo studio condotto dal gruppo di lavoro si è concentrato sull'analisi delle delibere Regionali (per un dettaglio delle delibere analizzate si veda l'allegato A), verificando l'esistenza di una norma specifica sui biosimilari, piuttosto che di misure sugli stessi previste da una norma generale sul Sistema Sanitario Regionale o sulla farmaceutica, e prendendo in considerazione i seguenti elementi:

- Paziente naïve;
- Continuità terapeutica;
- Meccanismi di gestione (Quote prescrittive, sanzioni, procedura di acquisto).

L'analisi delle delibere regionali ha confermato che molte Regioni hanno emanato direttive per promuovere la razionalizzazione della prescrizione e dell'utilizzazione di medicinali biosimilari e per fornire indicazioni sulle modalità di prescrizione (e.g. indicazione di utilizzare nei pazienti naïve sempre i biosimilari in luogo dei farmaci biologici originatori) (Figura 1).

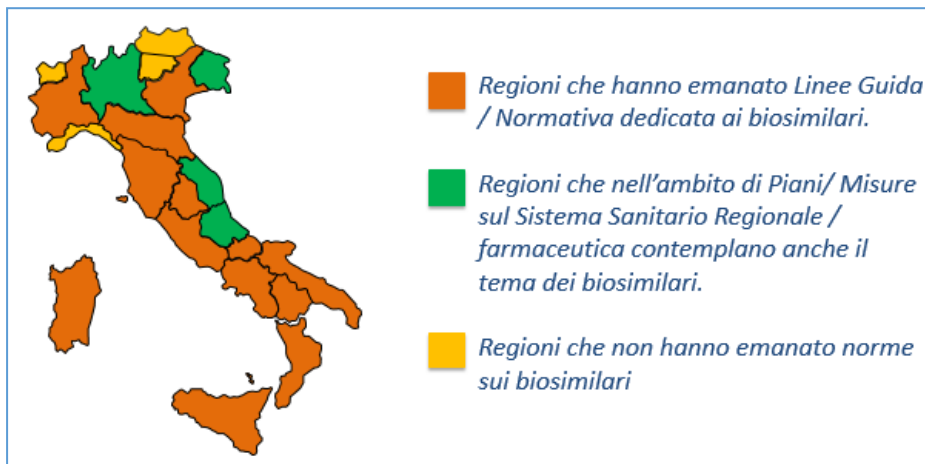


Figura 1. Normativa Regionale sui Biosimilari

Solo 7 Regioni, tuttavia, hanno emanato norme con ambito di applicazione per biosimilari a basso ed alto grado di complessità (i.e. Veneto, Emilia Romagna, Toscana, Sardegna, Calabria, Lombardia, Marche). In quest'ottica, però, va considerato che ad oggi l'unico mAb disponibile è infliximab.

In 14 Regioni su 17 analizzate, le delibere emanate prescrivono l'utilizzo dei biosimilari nei pazienti naïve.

In 10 Regioni (Piemonte, FVG, Toscana, Marche, Molise, Campania, Puglia, Basilicata, Sicilia e Sardegna) la normativa prevede in particolare la possibilità di utilizzare il farmaco originator nei pazienti naïve, invece del biosimilare o del farmaco aggiudicatario di gara, solo se giustificata dalle motivazioni del clinico rilasciate tramite relazione tecnica.

La garanzia della continuità terapeutica per i pazienti già trattati non è prevista in 10 su 17 delibere analizzate, mentre è prevista in 7 casi, di cui 3 prevedono che l'uso dell'originator sia giustificato da motivazione del clinico (Figura 2).

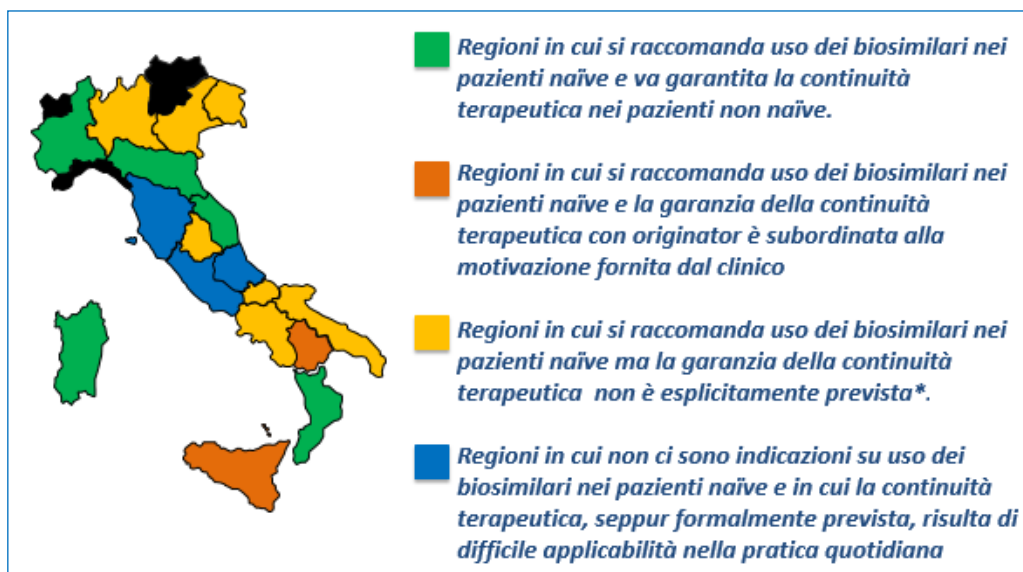


Figura 2. Indicazione di uso nei pazienti naïve e garanzia della continuità terapeutica

L'analisi delle delibere condotta dal gruppo di lavoro ha messo in evidenza come anche i meccanismi di gestione e utilizzo dei biosimilari vari da Regione a Regione. La Tabella 1 mostra, per ciascuna Regione analizzata, i meccanismi previsti dalle rispettive normative.

Tabella 1. Meccanismi previsti dalle Regioni

| Regione               | Verifica Applicazione Norma | Indicazione quota prescrittiva | Indicazioni sulle procedure d'acquisto | Sanzioni per non rispetto della norma |
|-----------------------|-----------------------------|--------------------------------|--|---------------------------------------|
| <i>Piemonte</i>       | ✓                           | ✗                              | ✓                                      | ✗                                     |
| <i>Lombardia</i>      | ✓                           | ✓                              | ✗                                      | ✗                                     |
| <i>Veneto</i>         | ✓                           | ✓                              | ✓                                      | ✗                                     |
| <i>FVG</i>            | ✗                           | ✓                              | ✗                                      | ✗                                     |
| <i>Emilia Romagna</i> | ✗                           | ✗                              | ✓                                      | ✗                                     |
| <i>Toscana</i>        | ✓                           | ✗                              | ✓                                      | ✗                                     |
| <i>Umbria</i>         | ✗                           | ✓                              | ✗                                      | ✗                                     |
| <i>Marche</i>         | ✓                           | ✓                              | ✗                                      | ✓                                     |
| <i>Lazio</i>          | ✓                           | ✓                              | ✗                                      | ✗                                     |
| <i>Abruzzo</i>        | ✗                           | ✗                              | ✗                                      | ✗                                     |
| <i>Molise</i>         | ✓                           | ✗                              | ✗                                      | ✓                                     |
| <i>Campania</i>       | ✓                           | ✓                              | ✗                                      | ✓                                     |
| <i>Puglia</i>         | ✓                           | ✗                              | ✗                                      | ✓                                     |
| <i>Basilicata</i>     | ✓                           | ✗                              | ✗                                      | ✗                                     |
| <i>Calabria</i>       | ✓                           | ✗                              | ✗                                      | ✓                                     |
| <i>Sardegna</i>       | ✓                           | ✓                              | ✓                                      | ✓                                     |
| <i>Sicilia</i>        | ✓                           | ✗                              | ✗                                      | ✓                                     |

**Legenda**

- ✓ Prevista
- ✗ Non prevista

In 11 Regioni, la normativa prevede sistemi di monitoraggio e verifica dei contenuti della stessa. In particolare, i sistemi più utilizzati riguardano il monitoraggio delle prescrizioni, utilizzato in Basilicata, Puglia, Campania, Marche e Sardegna, e l'uso di indicatori di appropriatezza (Lombardia, Veneto, Calabria e Toscana).

Sistema di Verifica dell' Applicazione della Normativa

|  |  |
|--|--|
| Consumi tramite File F/ Registro                       | - Piemonte   |
| Monitoraggio dei consumi e appropriatezza prescrizioni | - Basilicata<br>- Puglia<br>- Campania<br>- Marche<br>- Sardegna |
| Indicatori di Appropriatezza                           | - Lombardia<br>- Veneto<br>- Calabria<br>- Toscana               |
| Relazione tri/ semestrale su schede di motivazione     | - Sicilia<br>- Sardegna  |

Tabella 2

Un valore per la quota prescrittiva dedicata alla categoria biosimilare, o fissata per principio attivo, invece, è previsto dalla normativa di 9 delle 17 Regioni analizzate. Di queste, in particolare, Campania e Umbria richiedono che la % di prescrizione del biosimilare sia pari all'incidenza dei pazienti naive, mentre Lombardia, Marche, Friuli Venezia Giulia, Veneto, Toscana, Lazio e Sardegna fanno riferimento alla % prescritta rispetto al totale delle DDD.

Solo in Piemonte, Veneto, Emilia Romagna, Toscana e Sardegna la normativa contiene indicazioni sulla tipologia di procedura di acquisto da seguire per originator e biosimilari, prevedendo che vengano indette gare a lotto unico, indicando solamente composizione, via di somministrazione, indicazione terapeutica e dosaggi. Solo nel decreto del Veneto si fa riferimento anche ai biosimilari di II generazione.

La normativa relativa a 7 Regioni (di cui 5 in Piano di Rientro) prevede delle sanzioni a fronte del non rispetto di quanto previsto dalla normativa stessa. Le sanzioni utilizzate possono essere la revoca dell'autorizzazione del centro prescrittore (Campania, Puglia, Calabria e Sicilia), la revoca della nomina di DG (Molise, Campania e Sardegna) o la valutazione negativa del dirigente o del clinico con eventuale penalizzazione del salario (Marche, Campania e Puglia).

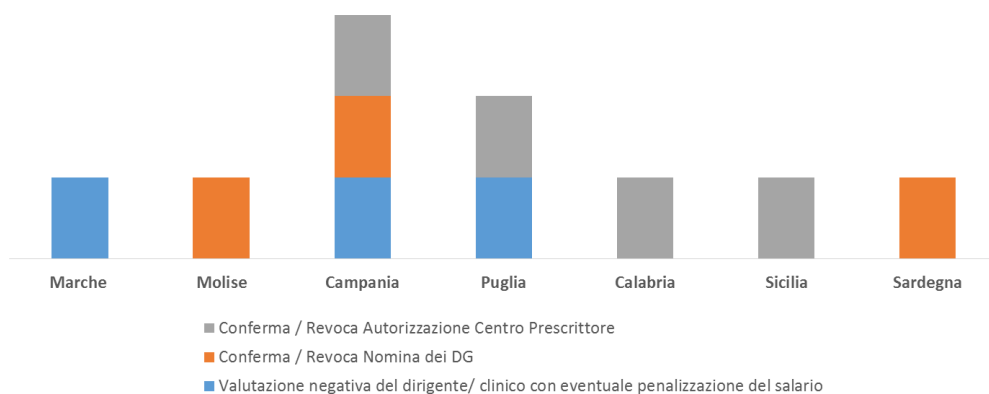


Figura 3. Tipologia di Sanzioni previste dalle Regioni

## **Suggerimenti per la definizione di indirizzi o norme sull'utilizzo dei mAb e dei Biosimilari mAb.**

Alla luce dell'analisi svolta sulle delibere regionali, appare evidente la disomogeneità dei comportamenti regionali in merito all'emanazione della normativa sui biosimilari ed ai rispettivi contenuti. L'elevato numero di delibere emanate, ancor più se si guarda al rapporto Osmed (in cui sono citate circa 41 delibere), sorprende e conferma la forte variabilità regionale che si manifesta nel momento in cui una stessa tematica viene affrontata in maniera ripetitiva piuttosto che univoca. Ancor più sorprendente è l'assenza di decreti attuativi o di strumenti di implementazione delle delibere.

La diversità espressa nelle norme regionali, così come illustrata nel presente articolo, è indice di mancanza di un chiaro indirizzo da parte delle autorità regolatorie quali AIFA e Ministero della Salute.

In tal senso, il gruppo di lavoro ha elaborato una serie di spunti e suggerimenti utili per colmare il vuoto normativo esistente e ridurre le differenze riscontrate nelle normative regionali.

- Per quanto concerne il termine naïve, dovendo distinguere tra primario e secondario, per il secondary naïve si osserva come non siano mai stati definiti razionali criteri discriminativi quali ad esempio una dose massima cumulata, oppure una emivita di eliminazione o ancora un intervallo temporale dell'ultima esposizione al farmaco correlata ai dati di clearance dello stesso che vincolino a questa definizione. Occorre, quindi, che AIFA si assuma il compito di fornire una definizione del paziente secondary naïve, caso per caso a seconda dell'indicazione terapeutica per cui il biosimilare sarà registrato, coinvolgendo anche le società scientifiche, ciascuna per il rispettivo ambito.
- La continuità terapeutica dovrebbe essere sempre garantita, e a tal fine andrebbero anche definite le situazioni in cui lo switch non è in alcun caso praticabile nei pazienti già trattati.
- Nel caso in cui si usi nei pazienti naïve l'originator piuttosto che il biosimilare per un'indicazione ottenuta tramite estensione, chiedere al prescrittore una motivazione appare come un grave atto di deresponsabilizzazione scientifica dell'Autorità competente.
- Se prevista una quota prescrittiva per i pazienti naïve, questa dovrebbe tener conto dell'incidenza della patologia, e non delle misure di contenimento della spesa.
- In merito alla procedura di acquisto, la delibera dovrebbe definire la necessità e le modalità di collaborazione tra clinici e payer, per sfruttare le opportunità dei biosimilari anche in termini di risparmio, e tenere conto degli ultimi dati disponibili sui prodotti.
- Qualsiasi tipo di sanzione (revoca del DG e/o del centro prescrittore, ecc.) potrebbe essere accettabile soltanto se fosse univoca su tutto il territorio nazionale e collegata ad un quadro normativo e regolatorio chiaro, uniforme e soprattutto fondato su solide evidenze scientifiche.

## Allegato A. Normativa regionale sui biosimilari

| Regione       | Normativa sui Biosimilari   | Ambito di Applicazione |
|---------------|---|------------------------|
| V.D'Aosta     | <ul style="list-style-type: none"> <li>• <a href="#">Assente</a></li> </ul>   |                        |
| Piemonte      | <ul style="list-style-type: none"> <li>• <a href="#">Delibera n. 51-1622/2011</a><br/><i>Ottimizzazione dell'impiego dei farmaci stimolanti l'eritropoiesi nei pazienti con anemia secondaria a insufficienza renale cronica.</i></li> </ul>  | I°                     |
|               | <ul style="list-style-type: none"> <li>• <a href="#">Delibera n. 49-1620/2011</a><br/><i>Ottimizzazione dell'impiego dei farmaci stimolanti l'eritropoiesi e dei fattori stimolanti la crescita della serie granulocitaria nei pazienti oncologici ed oncoematologici.</i></li> </ul> | I°                     |
| Liguria       | <ul style="list-style-type: none"> <li>• <a href="#">Assente</a></li> </ul>   |                        |
| Lombardia     | <ul style="list-style-type: none"> <li>• <a href="#">DGR n. 2633/2011</a><br/><i>Determinazioni in ordine alla gestione del servizio socio sanitario Regionale per l'esercizio 2012</i></li> </ul>  | I°                     |
|               | <ul style="list-style-type: none"> <li>• <a href="#">DGR n. 2989/2014</a><br/><i>Determinazioni in ordine alla gestione del servizio socio sanitario Regionale per l'esercizio 2015</i></li> </ul>  | I° e II°               |
| PA di Bolzano | <ul style="list-style-type: none"> <li>• <a href="#">Assente</a></li> </ul>   |                        |
| PA di Trento  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• <a href="#">Assente</a></li> </ul>   |                        |

| Regione        | Normativa sui Biosimilari   | Ambito di Applicazione |
|----------------|---|------------------------|
| Veneto         | <ul style="list-style-type: none"> <li>• <a href="#">DGR 2525/2014</a><br/><i>Disposizioni applicative relative all'obtv "Miglioramento di tutti gli indicatori di aderenza del rapport Osmed dell'AIFA e degli indicatori della Regione Veneto.</i></li> </ul>   | I° e II°               |
|                | <ul style="list-style-type: none"> <li>• <a href="#">Decreto 331/ 2015</a><br/><i>Medicinali biosimilari e indicazioni per il loro acquisto</i></li> </ul>  | I° e II°               |
| FVG            | <ul style="list-style-type: none"> <li>• <a href="#">DGR 153/2015</a><br/><i>Linee annuali per la gestione del SSR 2015</i></li> </ul>  | I°                     |
| Emilia Romagna | <ul style="list-style-type: none"> <li>• <a href="#">Doc PTR n. 152/2011</a><br/><i>La posizione della CRF sui Biosimilari</i></li> </ul>   | I°                     |
|                | <ul style="list-style-type: none"> <li>• <a href="#">Position Paper 07/2015</a><br/><i>Farmaci Biotecnologici e Biosimilari. Posizione condivisa da Specialisti Reumatologi, Associazione Pazienti, Politiche del Farmaco, Regione Emilia Romagna.</i></li> </ul> | I° e II°               |
| Toscana        | <ul style="list-style-type: none"> <li>• <a href="#">DGR n.592/2010</a><br/><i>Farmaci Biosimili: direttive alle Aziende sanitarie ed agli Estav della Regione Toscana.</i></li> </ul>  | I°                     |
|                | <ul style="list-style-type: none"> <li>• <a href="#">DGR n. 450/2015</a><br/><i>Interventi sull'assistenza per farmaci e dispositivi medici per l'anno 2015.</i></li> </ul>   | I° e II°               |
| Umbria         | <ul style="list-style-type: none"> <li>• <a href="#">Delibera n. 799/2013</a><br/><i>Misure per aumentare la prescrizione di farmaci a brevetto scaduto.</i></li> </ul>   | I°                     |

| Regione         | Normativa sui Biosimilari  | Ambito di Applicazione |
|-----------------|--|------------------------|
| <b>Marche</b>   | • <b><u>Del n 528/2012</u></b><br><i>Linee di attuazione ed implementazione del PSSR 2012</i>  | I°                     |
|                 | • <b><u>DGR n. 974/2014</u></b><br><i>Disposizioni relative alla promozione dell'appropriatezza e della razionalizzazione d'uso dei farmaci e dei dispositivi medici e del relativo monitoraggio</i> | I° e II°               |
| <b>Lazio</b>    | • <b><u>Det.14408 /2015</u></b><br><i>Linee di indirizzo regionali per l'uso appropriato dei fattori di crescita leucocitaria</i>  | I° (G-CSF)             |
| <b>Abruzzo</b>  | <b><u>Dec. 112 /2013</u></b><br><i>DCA 84 /2013 Legge 191 del 2009- Programma Operativo 2013-2015</i>  | I°                     |
| <b>Molise</b>   | • <b><u>Decreto n. 5/2010</u></b><br><i>Piano di contenimento spesa farmaceutica ospedaliera 2008</i>  | I°                     |
|                 | • <b><u>Decreto n. 81/2010</u></b><br><i>Piano di contenimento spesa farmaceutica ospedaliera 2008. Farmaci Biosimilari</i>  | I°                     |
| <b>Campania</b> | • <b><u>Decreto n. 27/2013</u></b><br><i>Misure di incentivazione della prescrizione di farmaci a brevetto scaduto e dei farmaci biosimilari</i>   | I°                     |
|                 | • <b><u>Decreto n. 114/2013</u></b><br><i>Individuazione/Aggiornamento Rete Regionale dei Centri prescrittori e codifica – monitoraggio induzione spesa farmaceutica”</i>                            | I°                     |

| Regione           | Normativa sui biosimilari  | Ambito di Applicazione |
|-------------------|--|------------------------|
| <b>Puglia</b>     | • <b><u>DGR n. 216/2014</u></b><br><i>Interventi in materia farmaceutica ai fini del contenimento della spesa e della appropriatezza prescrittiva dei farmaci biotecnologici</i>             | I°                     |
| <b>Basilicata</b> | • <b><u>DGR n. 492/2014</u></b><br><i>Farmaci Biosimilari Direttiva Vincolante</i>   | I°                     |
| <b>Calabria</b>   | • <b><u>Dec n. 37/2014</u></b><br><i>Misure di promozione dell'appropriatezza e dell'aderenza, razionalizzazione d'uso dei farmaci e relativo monitoraggio.</i>                              | I°                     |
|                   | • <b><u>Dec. 118 /2015</u></b><br><i>Linee guida di appropriatezza per l'utilizzo dei farmaci biologici impiegati in area reumatologica, dermatologica e gastroenterologia</i>               | II°                    |
| <b>Sardegna</b>   | • <b><u>DGR 20/2011</u></b><br><i>Direttive alle Aziende Sanitarie per l'espletamento delle gare per l'approvvigionamento di farmaci ed emoderivati relativamente ai farmaci biosimilari</i> | I°                     |
|                   | • <b><u>DGR 54 /2015</u></b><br><i>Misure di contenimento della Spesa Farmaceutica</i>   | I° e II°               |
| <b>Sicilia</b>    | • <b><u>Decreto n. 540 /2014</u></b><br><i>Misure volte a promuovere l'utilizzo di farmaci biosimilari o originatori a minor costo di terapia</i>  | Non Specificato        |