



## REGIONE AUTONOMA DELLA SARDEGNA

### DELIBERAZIONE N. 20/5 DEL 26.4.2011

**Oggetto:**            **Direttive alle Aziende Sanitarie per l'espletamento delle gare per l'approvvigionamento di farmaci ed emoderivati relativamente ai farmaci biosimilari.**

L'Assessore dell'Igiene e Sanità e dell'Assistenza Sociale riferisce che la spesa farmaceutica per la Regione Sardegna per l'anno 2010 si è confermata al di sopra dei tetti di spesa previsti dalla normativa vigente che ha stabilito quali tetti per la spesa farmaceutica in rapporto alla spesa sanitaria globale, il 13,3% per la farmaceutica territoriale e il 2,4% per la farmaceutica ospedaliera. Per il 2010 la spesa farmaceutica nella Regione Sardegna ha raggiunto il 15% della spesa sanitaria per la spesa farmaceutica territoriale ed il 6,6% per la spesa farmaceutica ospedaliera.

Dall'analisi dei dati di spesa emerge una costante crescita della spesa per l'acquisto di farmaci biologici o biotecnologici che rappresentano una delle novità terapeutiche più rilevanti di questi ultimi anni sia per il loro l'impatto sulla terapia di molte patologie sia perché hanno aperto nuove strade per interventi farmacologici innovativi.

Tra i farmaci biotecnologici sono ricompresi l'insulina ricombinante, l'ormone della crescita, gli interferoni, le eritropoietine, i fattori stimolanti le colonie di granulociti (GCSF), gli anticorpi monoclonali, gli anti TNF alfa etc..

L'Assessore, come riportato nella legge n. 449/1997 che all'art. 32, comma 9, prevede che le Regioni, le Aziende Sanitarie e le Aziende Ospedaliere sono tenute ad assicurare una attività di vigilanza e controllo sull'uso corretto ed efficace delle risorse attraverso una analisi sistematica dei dati concernenti l'attività ospedaliera e le attività relative agli altri livelli di assistenza ed i relativi costi, e dispone che le stesse sono tenute ad adottare tempestivamente azioni correttive anche attraverso interventi di formazione, indirizzo e coordinamento, ritiene importante individuare strategie di contenimento della spesa farmaceutica, anche impartendo ulteriori indirizzi alle Aziende ASL della Regione per lo svolgimento delle gare per l'approvvigionamento di farmaci ed emoderivati.



L'Assessore ricorda che alcuni farmaci biotecnologici di prima generazione negli ultimi anni hanno perso il brevetto e per altri la data di scadenza del brevetto è vicina.

La scadenza brevettuale di alcuni principi attivi biotecnologici ha reso possibile l'introduzione sul mercato di farmaci biotecnologici definiti biosimilari che rappresentano un'importante opportunità di risparmio per il Servizio Sanitario Regionale (SSR) in tempi di difficile sostenibilità del sistema sanitario universalistico.

Altre Regioni, tra cui Toscana, Campania e Piemonte hanno già provveduto ad impartire indirizzi alle Aziende sanitarie per le gare per l'approvvigionamento di farmaci.

L'Assessore ricorda che i farmaci biosimilari sono farmaci biotecnologici simili ma non identici ai farmaci biotecnologici brevettati o "originator", infatti le autorità regolatorie European Medicines Agency (EMA) e l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) non hanno infatti ritenuto applicabile ai farmaci biosimilari la legislazione vigente sui farmaci equivalenti (generici).

I farmaci biosimilari si differenziano nettamente dai farmaci equivalenti di sintesi chimica per una serie di valutazioni tecnico-scientifiche relative a dimensioni molecolari, procedimenti di purificazione, caratteristiche dinamiche e cinetiche, stabilità, immunogenicità.

La produzione dei farmaci biologici e biotecnologici è estremamente complessa rispetto ad un farmaco tradizionale ottenuto per sintesi chimica, il cui processo di produzione, purificazione ed identificazione è standardizzato, mentre nel caso di un farmaco biotecnologico anche le scelte intraprese nella messa a punto di un processo produttivo determinano il prodotto risultante.

Le scelte sul vettore in cui inserire il DNA che codifica per la proteina, il tipo di organismo utilizzato per la produzione (vettori virali, ceppi batterici, linee cellulari e all'interno di questa vasta categoria il clone utilizzato), come anche le metodiche di purificazione rendono possibile una microeterogeneità della proteina risultante. Tale microeterogeneità si può peraltro riscontrare anche nella produzione di farmaci "originator" che possono mostrare caratteristiche molto diverse, anche se prodotti dalla stessa azienda, con il passare del tempo in funzione dei perfezionamenti o variazioni del processo produttivo (per fattori contingenti, per ammodernamento della linea produttiva etc.). Tutto quanto sopra premesso non deve però indurre a pensare che un prodotto biosimilare è qualitativamente inferiore o meno sicuro di un farmaco biotecnologico "originator", semplicemente non sono prodotti identici.

L'Assessore ricorda che i farmaci biosimilari sono autorizzati con procedura centralizzata europea e che EMA ha sviluppato Linee Guida dettagliate sulle informazioni che devono essere presentate



all'Agenzia per l'approvazione di un farmaco biosimilare, e sono suddivise in linee guida di carattere generale e linee guida specifiche per classi di farmaci.

Le Linee Guida EMA sostengono il principio secondo cui la ditta produttrice deve dimostrare la robustezza e la consistenza del processo produttivo del farmaco biotecnologico e indicano di tenere sempre in considerazione all'atto della valutazione le diversità che possono derivare dal processo di produzione (comparability exercise).

È necessario per l'approvazione centralizzata EMA di un farmaco biosimilare fornire la dimostrazione della sostanziale equivalenza in termini di qualità, sicurezza ed efficacia dei nuovi biosimilari con il prodotto di riferimento chiamato "originator" cioè con il prodotto che era sul mercato e ha perso la protezione brevettuale. Un farmaco biosimilare è quindi approvato dall'EMA solo se dimostra proprietà fisico-chimiche, biologiche, pre-cliniche (in vitro su modelli animali) tossicologiche (in vivo) equivalenti, devono sempre essere condotti studi comparativi di farmacocinetica e farmacodinamica sull'efficacia clinica, tollerabilità e valutazioni sull'immunogenicità con il prodotto "originator". È importante sottolineare anche che il farmaco biosimilare, una volta sul mercato, deve prevedere un risk management plan e un progetto di farmacovigilanza attiva per il monitoraggio del biosimilare su una casistica più ampia, così come avviene per tutti i nuovi farmaci biotecnologici immessi in commercio.

La dimostrazione di equivalente efficacia e sicurezza degli studi di confronto indispensabile per ottenere l'autorizzazione EMA appare un'evidenza più che solida ed adeguata, pertanto non è giustificato l'utilizzo fino ad oggi modesto in Italia (5% filgrastim biosimilare, 1/1000 pazienti trattati con epoetina biosimilare) di questa importante risorsa diversamente da quello che accade negli altri paesi dell'Unione Europea (per esempio in Germania 41% filgrastim biosimilare, 4/10 pazienti trattati con epoetina biosimilare).

L'Assessore ritiene importante precisare che, come espresso anche dall'AIFA in sintonia con le posizioni dell'EMA e dai recenti i pronunciamenti giurisprudenziali del TAR Toscana nelle sentenze 6702/2010 e 6703/2010, per i pazienti in trattamento con un farmaco biotecnologico lo "switch" tra farmaco biotecnologico e biosimilare, allo stato attuale delle conoscenze, non è consigliato. Deve essere pertanto assicurata ai pazienti in trattamento la continuità terapeutica con il farmaco utilizzato escludendo ogni possibilità di sostituzione automatica del farmaco, lasciando al medico la valutazione della sostituibilità con un altro prodotto nel singolo caso sulla base della situazione clinica e delle informazioni sul farmaco.

E' altrettanto importante sottolineare che per quanto riguarda invece i pazienti di nuova diagnosi (drug naive) non vi sono motivi per avere remore o cautele nell'utilizzo dei farmaci biosimilari, che



costituiscono una ulteriore possibilità terapeutica e che con l'autorizzazione all'immissione in commercio dimostrano di aver superato la valutazione EMA ed AIFA.

L'Assessore, per quanto sopra premesso, propone l'adozione dei seguenti indirizzi per le procedure pubbliche di acquisto dei medicinali biologici o biotecnologici e biosimilari:

- inserire in un unico lotto farmaci biologici o biotecnologici e biosimilari indicando esclusivamente la composizione (principio attivo), la via di somministrazione, le indicazioni terapeutiche e gli eventuali dosaggi;
- precisare che, salvo diversa indicazione del medico prescrittore, deve essere assicurata la continuità terapeutica dei pazienti già in trattamento e lo switch automatico non è ammesso;
- disporre che nel caso di switch in corso di trattamento da un medicinale ad un altro prodotto da una Azienda farmaceutica diversa, il medico prescrittore dovrà indicare le motivazioni della scelta in una scheda paziente da inviare alla Direzione sanitaria aziendale;
- stabilire che i pazienti drug naive siano trattati con il medicinale aggiudicato con la procedura pubblica di acquisto. Nel caso in cui il medico ritenga di dover attivare un trattamento farmacologico diverso da quello aggiudicato è tenuto, contestualmente alla prescrizione, a produrre alla Direzione Sanitaria di appartenenza specifica relazione da cui siano rilevabili le motivazioni della scelta;
- disporre che le Direzioni Sanitarie provvederanno, con cadenza trimestrale, ad inviare le suddette relazioni mediche alla Commissione regionale di valutazione appositamente costituita;
- stabilire che le Direzioni Sanitarie, anche in collaborazione con i Servizi farmaceutici, dovranno provvedere ad informare tempestivamente i prescrittori sui medicinali aggiudicati;
- stabilire che il rispetto delle disposizioni stabilite dalla presente deliberazione rientrano tra gli obiettivi assegnati ai Direttori generali.

La Giunta regionale, sentita e condivisa la proposta dell'Assessore dell'Igiene e Sanità e dell'Assistenza Sociale, visto il parere favorevole di legittimità del Direttore generale della Sanità

#### **DELIBERA**

di impartire i seguenti indirizzi per le procedure pubbliche di acquisto dei medicinali biologici e biotecnologici e biosimilari:



- inserire in un unico lotto farmaci biologici o biotecnologici e biosimilari indicando esclusivamente la composizione (principio attivo), la via di somministrazione, le indicazioni terapeutiche e gli eventuali dosaggi;
- precisare che, salvo diversa indicazione del medico prescrittore deve essere assicurata la continuità terapeutica dei pazienti già in trattamento e lo switch automatico non è ammesso;
- disporre che nel caso di switch in corso di trattamento da un medicinale ad un altro prodotto da una Azienda farmaceutica diversa, il medico prescrittore dovrà indicare le motivazioni della scelta in una scheda paziente da inviare alla Direzione sanitaria aziendale;
- stabilire che i pazienti drug naive siano trattati con il medicinale aggiudicato con la procedura pubblica di acquisto. Nel caso in cui il medico ritenga di dover attivare un trattamento farmacologico diverso da quello aggiudicato è tenuto, contestualmente alla prescrizione, a produrre alla Direzione Sanitaria di appartenenza specifica relazione da cui siano rilevabili le motivazioni della scelta;
- disporre che le Direzioni Sanitarie provvederanno, con cadenza trimestrale, ad inviare le suddette relazioni mediche alla Commissione regionale di valutazione appositamente costituita;
- stabilire che le Direzioni Sanitarie, anche in collaborazione con i Servizi farmaceutici, dovranno provvedere ad informare tempestivamente i prescrittori sui medicinali aggiudicati;
- stabilire che il rispetto delle disposizioni stabilite dalla presente deliberazione rientrano tra gli obiettivi assegnati ai Direttori generali;
- dare mandato all'Assessorato di porre in essere i relativi provvedimenti di competenza.

**Il Direttore Generale**

Gabriella Massidda

**Il Vicepresidente**

Giorgio La Spisa