



DISEGNO DI LEGGE

d’iniziativa dei senatori RIZZOTTI, PICHETTO FRATIN, PEROSINO, BERUTTI, MASINI e FLORIS

COMUNICATO ALLA PRESIDENZA IL 28 MARZO 2018

Modifiche all’articolo 7 del decreto-legge 18 settembre 2001, n. 347, convertito, con modificazioni, dalla legge 16 novembre 2001, n. 405, recanti nuove disposizioni in materia di farmaci biosimilari

ONOREVOLI SENATORI. – Il tema dei farmaci biosimilari ha assunto un notevole peso nel dibattito culturale, scientifico e legislativo a livello nazionale ed internazionale.

Un farmaco biosimilare – vale a dire simile a un medicinale biologico che contiene molecole già presenti nell'organismo umano – è un prodotto che contiene un principio attivo che, dal punto di vista chimico, non è identico al farmaco biologico da cui deriva (cosiddetto «*originator*»), ma le cui differenze chimiche non necessariamente ne modificano l'efficacia clinica.

La sicurezza dei pazienti, l'efficacia dei farmaci biosimilari, i potenziali benefici economici per i sistemi sanitari universalistici, le difficoltà tecniche nella produzione, l'appropriata sperimentazione scientifica sono tutti temi di grande rilievo che il legislatore deve esaminare e valutare per normare una materia che, stante l'ormai prossima entrata in commercio dei medicinali biosimilari, merita una rapida definizione, a beneficio degli interessi di pubblica sanità e di tutela del diritto alla migliore cura possibile della popolazione.

Le evidenze scientifiche sul tema dei biosimilari hanno convinto il legislatore europeo e l'ente regolatore europeo ad adottare una definizione di farmaco biosimilare dissimile da quella prevista per i farmaci generici, tanto che il processo di registrazione del medicinale biosimilare è sensibilmente diverso da quello abbreviato dato per i generici, in quanto richiede una notevole estensione della dimostrazione delle qualità di efficacia e di sicurezza che il biosimilare deve possedere.

La *ratio* delle suddette scelte regolatorie risiede nella constatazione che farmaco bio-

similare e farmaco generico sono realtà estremamente diverse, essendo i medicinali biosimilari dei prodotti derivanti dalle biotecnologie e dall'utilizzo di colture di cellule viventi.

Un biosimilare può quindi essere notevolmente diverso dal prodotto originatore e lo stesso medicinale biosimilare prodotto dalla medesima azienda può possedere diversi profili di efficacia e sicurezza, determinati dalla variabilità della materia prima – cellule viventi – che per propria natura sono diverse l'una dall'altra. Allo stesso modo anche i farmaci biologici e biotecnologici appartenenti alla stessa classe presentano, per la tipicità del prodotto, profili di efficacia e sicurezza non sovrapponibili.

Se, partendo da queste considerazioni, è stato già approntato un quadro legislativo e regolatorio che convince della bontà di una diversa disciplina per l'approvazione o registrazione dei biosimilari e dei generici, occorre tenere in considerazione che il legislatore europeo, al pari dell'autorità regolatoria, ha optato per una disciplina generale, lasciando la scelta pratica del trattamento dei farmaci biosimilari al legislatore nazionale.

Nell'Unione europea tutte le domande di autorizzazione all'immissione in commercio di medicinali biotecnologici, incluse quelle per i biosimilari, sono esaminate dall'EMA attraverso la procedura centralizzata

L'articolo 1, comma 407, della legge n. 232 del 2016 (legge di bilancio 2017), ha introdotto disposizioni sull'acquisto dei farmaci biosimilari aggiungendo il comma 11-*quater* all'articolo 15 del decreto-legge n. 95

del 2012, convertito, con modificazioni, dalla legge n. 135 del 2012, stabilendo che:

l'esistenza di un rapporto di biosimilarità tra un farmaco biosimilare e il suo biologico di riferimento sussiste solo se accertata dall'Agenzia europea per i medicinali (EMA) e dall'AIFA, tenuto conto delle rispettive competenze; pertanto, non è consentita la sostituibilità automatica tra biologico di riferimento e un suo biosimilare né tra biosimilari;

nelle procedure pubbliche di acquisto non possono essere posti in gara nel medesimo lotto principi attivi differenti, anche se aventi le stesse indicazioni terapeutiche;

l'utilizzo di accordi quadro nelle procedure pubbliche di acquisto, quando i medicinali sono più di tre; tali accordi quadro devono coinvolgere tutti gli operatori economici titolari di medicinali a base del medesimo principio attivo. Per tale motivo, le centrali regionali d'acquisto sono chiamate a predisporre un lotto unico per la costituzione del quale si devono considerare lo specifico principio attivo, la stessa via di somministrazione e stesso dosaggio;

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, al fine di garantire un'effettiva razionalizzazione della spesa, associata a un'ampia disponibilità delle terapie. Il medico è comunque libero di prescrivere il farmaco tra quelli con medesimo principio attivo/via di somministrazione/dosaggio, ritenuto idoneo a garantire la continuità terapeutica ai pazienti;

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 concorren-

ziale tra questi e il farmaco originatore di riferimento;

per l'ente appaltante, nel momento in cui deve erogare ai centri prescrittori i prodotti aggiudicati, valgono le procedure previste dal codice degli appalti.

Il tema che quindi assume maggiore rilievo, e che è oggetto del disegno di legge, risulta essere il regime di accesso dei pazienti ai farmaci biosimilari.

Trattandosi di medicinali cui al momento la legge non riconosce un percorso di disponibilità ai pazienti, vi è il rischio che venga inadeguatamente applicata la disciplina resa in materia di farmaci generici.

In particolare, all'articolo 7 (prezzo di rimborso dei farmaci di uguale composizione) del decreto-legge 18 settembre 2001, n. 347, convertito, con modificazioni, dalla legge 16 novembre 2001, n. 405, recante interventi urgenti in materia di spesa sanitaria, viene stabilito il principio della sostituibilità dei farmaci generici. Secondo tale norma, il farmacista ha il dovere di erogare al paziente la versione generica del farmaco a lui prescritto, a meno che il paziente stesso non si accolli la differenza di prezzo esistente tra i due farmaci o a meno che il medico non scriva sulla prescrizione la dicitura «non sostituibile»; anche in tal caso il paziente deve farsi carico della differenza tra i prezzi.

Se, per errore, fosse ritenuto di applicare il principio di sostituibilità anche ai prodotti biosimilari, si andrebbe incontro ad una serie di conseguenze negative per i pazienti: non si può non considerare, in primo luogo, quanto prima detto, ossia che il legislatore europeo, ma anche quello nazionale, avendone recepito le norme, ha già espresso il principio che biosimilari e generici sono diversi e che meritano diverso trattamento.

Com'è noto, peraltro, i medicinali generici sono immessi in commercio attraverso una procedura più semplice rispetto a quella riguardante le specialità medicinali, perché l'efficacia e la sicurezza si dà per già pro-

vata attraverso le evidenze medico-scientifiche utilizzate dal produttore del farmaco di riferimento per il rilascio della relativa autorizzazione all'immissione in commercio (AIC). Il produttore del generico si limita perciò a provare che si tratta di una «copia» del farmaco di riferimento, e per il resto utilizza la stessa documentazione portata per quest'ultimo dal titolare dell'AIC. Ma se ciò vale per i generici e le specialità medicinali, che sono composti chimici replicabili senza particolari difficoltà, non può valere per i biofarmaci e i presunti farmaci biosimilari, che sono di origine biologica e dunque per natura non esattamente replicabili. Non v'è alcuna documentazione dei primi che possa attestare il fatto che i secondi ne sono «copia» e, dunque, possa attestare che la sicurezza e l'efficacia sono uguali. Quindi, se non si introducesse la limitazione contenuta nel disegno di legge, si proseguirebbe nel consentire l'immissione in commercio per un numero indefinito di prodotti asseritamente biosimilari a biofarmaci che hanno documentato puntualmente la propria efficacia e sicurezza, senza che questa documentazione possa realmente essere utilizzata per i fini voluti dal legislatore. In definitiva, questi prodotti biosimilari riceverebbero una formale «patente» di biosimilarità che in sostanza non possiedono. Le conseguenze sarebbero gravissime, perché i medici assumerebbero le decisioni sulle terapie da seguire, e i pazienti vi si sottoporrebbero, sulla base di una situazione differente da quella reale, che tuttavia appare ad essa uguale.

In secondo luogo, non va dimenticato che, per quanto il prodotto biosimilare possa essere di estrema qualità e godere di fiducia l'azienda che lo produce, si tratta di farmaci di elevatissima complessità.

Per tale ragione l'ente regolatorio ha previsto dei prodotti di farmacovigilanza attiva (monitoraggio particolarmente attento degli effetti del farmaco dopo la sua immissione

in commercio) oltre agli studi clinici e pre-clinici.

L'applicazione della sostituibilità ai farmaci biosimilari e tra quelli biologici e biotecnologici appartenenti alla stessa classe rappresenterebbe dunque una lettura piuttosto incauta e rischiosa del fenomeno.

Il concetto che infatti va privilegiato in questo contesto è sicuramente quello dell'attenzione alla sicurezza dei pazienti. La sostituzione automatica di un farmaco biotecnologico in farmacia risulterebbe in netto contrasto con questo principio e non consentirebbe un attento monitoraggio dei farmaci biosimilari.

È il medico che deve avere la piena responsabilità della prescrizione di farmaci di tale complessità. Occorre rammentare che essi sono destinati alla cura di patologie molto gravi (oncologia e nefrologia, malattie autoimmuni per esempio) e che necessitano (almeno nei casi attuali) di prescrizione da parte di medico e di piano terapeutico.

Alla luce delle considerazioni sopra illustrate si ritiene necessario presentare un disegno di legge che faccia salvi, almeno in una fase iniziale di primo approccio ai biosimilari, principi irrinunciabili all'interno del nostro sistema sanitario, quali la centralità della figura del medico nella scelta della terapia più appropriata per il proprio paziente.

Con il presente disegno di legge, infine, non si ritiene che si pongano ostacoli alla diffusione dei farmaci biosimilari, giacché nella libera, consapevole e coscienziosa scelta del medico essi possono benissimo essere ritenuti come migliore terapia per un determinato paziente.

Ciò che invece si ritiene sia doveroso evitare è che una terapia con farmaci derivanti da biotecnologie possa essere modificata secondo un elenco disponibile in farmacia e durante i processi di acquisto delle strutture sanitarie e che i pazienti si trovino nella condizione di non poter avere accesso alla terapia più adeguata alle loro esigenze. E, in

caso contrario, un simile scenario si verificherebbe nel momento in cui tutte le evidenze scientifiche ci convincono che farmaci generici e farmaci biosimilari sono cose ben diverse.

La lettera *a*) dell'articolo 1 introduce dunque l'esclusione dell'equivalenza terapeutica per i farmaci biosimilari e originali come anche quella tra biosimilari diversi in una stessa classe di appartenenza.

La lettera *b*) dell'articolo 1 specifica che è il medico che deve avere la piena responsabilità sulla scelta tra farmaco biosimilare o biologico e biotecnologico (*4-bis*) e introduce la garanzia che nei processi d'acquisto di farmaci nelle strutture sanitarie venga rispettato il principio di non equivalenza terapeutica tra farmaci biosimilari e originali come anche tra quelli biologici e biotecnologici appartenenti alla stessa classe (*4-ter*).

DISEGNO DI LEGGE

Art. 1.

1. All'articolo 7 del decreto-legge 18 settembre 2001, n. 347, convertito, con modificazioni, dalla legge 16 novembre 2001, n. 405, sono apportate le seguenti modificazioni:

a) al comma 1 è aggiunto, in fine, il seguente periodo: «Il presente comma non si applica ai farmaci biosimilari e tra farmaci biologici e biotecnologici appartenenti alla stessa classe, come definiti ai sensi dell'articolo 10, comma 7, del decreto legislativo 24 aprile 2006, n. 219»;

b) dopo il comma 4 sono aggiunti i seguenti:

«*4-bis.* In ogni caso, le disposizioni di cui ai commi 2, 3 e 4 non sono applicabili ai farmaci biosimilari, come definiti ai sensi dell'articolo 10, comma 7, del decreto legislativo n. 219 del 2006, per cui non è consentito provvedere alla sostituzione in farmacia del farmaco biologico e biotecnologico di riferimento con il corrispondente farmaco biologico e biotecnologico essenzialmente simile.

4-ter. Al fine di mantenere la centralità della figura del medico nella scelta della terapia appropriata, si esclude la sostituibilità dei farmaci biosimilari e quella tra farmaci biologici e biotecnologici appartenenti alla stessa classe, anche nell'ambito dei processi di acquisto delle strutture sanitarie, nel rispetto del principio della non equivalenza terapeutica».

2. Le disposizioni di cui al comma 1 non devono comportare nuovi o maggiori oneri a carico del bilancio dello Stato.

€ 1,00