

4 maggio 2018

**Nuovo Documento Congiunto su norma biologici biosimilari
contenuta nell'art. 1 comma 407 della Legge n. 232/2016 alla luce del Secondo Position
Paper AIFA**

Le Società Scientifiche firmatarie del precedente documento in oggetto, in cui si esprimeva piena soddisfazione per la legge che nel 2016 contribuì a regolamentare l'utilizzo razionale ed appropriato dei farmaci biologici, hanno ritenuto di dover fornire alcune ulteriori motivate considerazioni di carattere scientifico e legale per favorire una corretta ed omogenea applicazione della norma su tutto il territorio nazionale, in considerazione anche della recente pubblicazione del Secondo Position Paper di AIFA sui farmaci biosimilari che, pur cercando di dare una soluzione a controversie mai risolte completamente e pur essendo condivisibile in molti aspetti, lascia purtroppo aperti alcuni di essi a interpretazioni pericolose, che non tengono nella dovuta considerazione la legislazione vigente lasciando al medico prescrittore la assoluta libertà prescrittiva, ma lasciandolo, allo stesso tempo, unico responsabile dal punto di vista legale e quindi esposto a rivede da parte dei pazienti e delle loro associazioni.

Al fine di proporre, da questo punto di vista, un miglioramento del documento, le Società Scientifiche aderenti fanno rilevare quanto segue cercando di dare una interpretazione giuridicamente coerente di quanto affermato nel documento stesso.

1) Autonomia decisionale del medico

In riferimento all'articolo 15, comma 11-quater della Legge n. 135/2012, così come modificata dalla Legge n. 232/2016, si ritiene inderogabile il principio dell'autonomia decisionale del medico nella scelta del farmaco che si basa su due punti cardine: appropriatezza terapeutica e responsabilità prescrittiva di esclusiva competenza del medico.

Nel documento di cui trattasi viene, quindi, ribadita la piena ed esclusiva responsabilità del medico. Il Position Paper, che peraltro introduce significative riflessioni sul rapporto tra farmaco biologico e biosimilare e sul loro switch (tali da poter ingenerare la erronea sensazione che il prescrivere l'uno o l'altro, sia sostanzialmente indifferente), chiarisce invece, nuovamente, che il medico dovrà valutare caso per caso il da farsi, ponendo in essere la scelta terapeutica più appropriata per il singolo paziente sottoposto alle sue cure, senza subire condizionamenti di alcun tipo. Così facendo è stato evitato che il documento potesse essere utilizzato o interpretato quale autorizzazione all'impiego indiscriminato del biosimilare.

A dimostrazione che questa è la corretta interpretazione della volontà di AIFA, riportiamo di seguito quanto scritto a riguardo nel documento: *"la scelta di trattamento rimane una decisione clinica affidata al medico prescrittore", precisando che al medico è affidato anche "il compito di contribuire a un utilizzo appropriato delle risorse ai fini della sostenibilità del sistema sanitario"*. Questa asserzione è condivisibile e risulta essere anche in linea con il Codice di Deontologia Medica che prevede altresì che *"La prescrizione deve fondarsi sulle evidenze scientifiche*

disponibili, sull'uso ottimale delle risorse e sul rispetto dei principi di efficacia clinica, di sicurezza e di appropriatezza." (art. 13).

Tuttavia, l'aver richiamato il compito del medico di contribuire a un utilizzo appropriato delle risorse, non può e non deve essere inteso come dovere di prescrivere il farmaco meno costoso, ma piuttosto va inteso come un richiamo al concetto di appropriatezza prescrittiva definita dal rapporto favorevole rischio/beneficio che, per definizione, deve quindi considerare anche i maggiori costi per eventuali ricadute di malattia o per insorgenza di eventi avversi, nonché i minori risparmi indotti dall'utilizzo di dosi maggiori di farmaco biosimilare, come osservato sinora nel caso dei biosimilari della eritropoietina.

Altro punto importante del position *paper*, sta nel fatto che AIFA, nel definire il ruolo dei farmaci biosimilari come alternativa ai prodotti originatori, non ne raccomanda la sostituibilità automatica, avendola anzi esplicitamente negata, ribadendo così la validità degli ormai consolidati orientamenti giurisprudenziali inerenti il divieto di condizionamento del medico nella libertà di scelta terapeutica, anche considerando il carattere personalizzato delle cure sanitarie.

2) Continuità terapeutica

Nella lettera b dell'articolo 15, comma 11-quater della Legge n. 135/2012, così come modificata dalla Legge n. 232/2016, viene considerata continuità terapeutica non solo la terapia ininterrotta, ma anche la terapia a cicli e/o ripetitiva. La continuità terapeutica, che si tratti di un paziente in terapia con il farmaco originator o un paziente in terapia con farmaco biosimilare, si basa su efficacia e sicurezza della cura che costituiscono di per sé la motivazione per la continuità terapeutica, senza necessità di giustificazione aggiuntiva. Ferma restando la possibilità del medico di valutare una eventuale sostituzione – da farmaco originator a farmaco biosimilare o viceversa – tenendo in debita considerazione le specifiche caratteristiche del paziente che si sta trattando.

A tal proposito, nel Secondo Position Paper di AIFA si afferma che: " *Come dimostrato dal processo regolatorio di autorizzazione, il rapporto rischio-beneficio dei biosimilari è il medesimo di quello degli originatori di riferimento. Per tale motivo, l'Aifa considera i biosimilari come prodotti intercambiabili con i corrispondenti originatori di riferimento*". Le considerazioni sull'intercambiabilità valgono, spiega l'Agenzia, " *tanto per i pazienti naïve quanto per i pazienti già in cura*".

Questa affermazione sembrerebbe annullare il principio del diritto alla continuità terapeutica se nello stesso pronunciamento AIFA non ribadisse che i " *medicinali biologici e biosimilari non possono essere considerati sic et simpliciter alla stregua dei prodotti generici, o equivalenti*". Infatti, il citato processo regolatorio di autorizzazione serve solo ad autorizzare l'utilizzo del biosimilare con garanzie di sicurezza e efficacia sovrapponibili nel paziente naïve, ma non altrettanto nei pazienti già trattati e in buona salute, per mancanza di evidenze scientifiche.

AIFA autorizza quindi lo switch da originator a biosimilare, ma a causa di carenza di evidenze certe e solo basandosi sui risultati di qualche lavoro di "Consensus", suggerisce che lo switch sia applicato con le dovute cautele, tenendo in debito conto le caratteristiche del singolo paziente

e tenendo sotto stretta osservazione i pazienti che, in accordo con il medico, hanno accettato la sostituzione del farmaco. Non si spiegherebbe altrimenti l'affermazione finale che recita: *"AIFA 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, tenendo conto del tempo di commercializzazione dei medicinali interessati, delle evidenze scientifiche acquisite e del numero di pazienti trattati nella pratica clinica, nonché degli PSUR presentati all'EMA, degli studi PAES e PASS, e delle informazioni estrapolabili da eventuali registri di utilizzo e di monitoraggio."*

Tutto ciò esclude automaticamente ogni possibilità che l'arrivo in gran numero di nuovi biosimilari dello stesso originator si possa tradurre in un indiscriminato e incontrollabile passaggio da un farmaco all'altro, più volte e a breve scadenza dalla precedente sostituzione, soprattutto se in assenza di un registro e di una tracciabilità delle terapie adottate. A tal proposito sarebbe auspicabile che venissero considerati o promossi studi "real life" sulla efficacia e sicurezza dello switch.

3) L'informazione del paziente

Non da ultimo, è opportuno evidenziare il richiamo da parte di AIFA del dovere del medico di informare correttamente e compiutamente il paziente sull'uso del biosimilare. Il criterio, infatti, che guida la scelta del farmaco biologico è fondamentalmente sostenuto dall'esperienza scientifica acquisita e da quella personale del clinico che ne ha la responsabilità, condividendo opportunamente la scelta con il paziente, nel rispetto del diritto all'autodeterminazione, alla libertà personale e alla salute e, così, adempiendo ai dettami della Legge 22 dicembre 2017, n. 219; GU Serie Generale n.12 del 16-01-2018 e a quanto affermato dal Codice di Deontologia Medica che fonda la relazione tra medico e malato *"sulla libertà di scelta e sull'individuazione e condivisione delle rispettive autonomie e responsabilità."* (art. 20).

In questo contesto un'eventuale carenza informativa potrebbe anch'essa dar luogo a richiesta di risarcimento, anche in assenza del verificarsi di un danno all'integrità psico-fisica ed in condizioni di intervento eseguito a regola d'arte (vedi giurisprudenza costante: Cass. Sez. III sent. del 5.7.2017 n.16503, Cass. Civ. Sze. I sent. del 16.10.2007 n.21748).

Quindi, oltre ai contenuti informativi tradizionali, nel caso in esame il medico deve rendere edotto il paziente, con assoluta trasparenza e chiarezza, anche delle possibili alternative terapeutiche. Deve, quindi, informarlo delle peculiarità strutturali che contraddistinguono i farmaci biologici ed i biosimilari e, dunque, riferire della impossibilità di replicare in copia perfetta il biologico. Deve anche spiegare le conseguenze relative alla similarità, alle possibili reazioni immunologiche, alle metodologie di estrapolazione ed alle indicazioni terapeutiche.

Da questo punto di vista il position paper è estremamente carente e la conseguenza è che il medico prescrittore rimane esposto ad azioni legali, soprattutto per quanto riguarda la correttezza dell'informazione nella pratica dello switch, pratica che viene eseguita da molti medici con una certa riluttanza, in parte per motivi scientifici e etici, ma in parte anche per mancanza di direttive precise sulla questione, mai risolta, di come vada effettuato il consenso informato, direttive che dovrebbero provenire da AIFA, dal Ministero o dalle Direzioni Aziendali e non lasciate all'iniziativa del singolo specialista.

Conclusioni

In ultima analisi è opinione delle Società Scientifiche sottoscrittrici che il documento AIFA sia in grado di garantire unicamente la prescrizione del biosimilare nei pazienti naive e che non salvaguardi né il principio costituzionale della continuità terapeutica né, tantomeno, la libertà prescrittiva del medico, tanto decantata nel testo, lasciando aperti i rischi di rivalse legali da parte dei malati per quanto riguarda la pratica dello switch da originator a biosimilare e soprattutto dal biosimilare ad altro biosimilare, a causa della mancanza totale di evidenze scientifiche derivanti da dati acquisiti con studi controllati e osservazionali. Mentre qualche conforto allo switch potrebbe pervenire da dati di conferenze di consenso tra esperti dove si confrontano opinioni autorevoli desunte dalla esperienza acquisita nella "real life". La carenza del "position paper" in questo senso è documentata da mancanza di riferimenti bibliografici adeguati; facciamo notare a tale riguardo che il più recente è del 2014 e in nessun caso vengono riportate esperienze di tipo osservazionale, neanche quelle che potrebbero venire a supporto delle affermazioni riportate nel testo.

Da parte delle Società Scientifiche sottoscrittrici questo documento si ritiene inoltre che i principi irrinunciabili della continuità terapeutica, della autonomia decisionale del medico con l'uso accorto dello switch in pazienti in fase di remissione clinica, del divieto di switch automatico, e del consenso informato, sono da ritenersi sempre validi indipendentemente dal numero dei medicinali a base dello stesso principio attivo presenti sul mercato. La norma sui biologici e biosimilari, lungamente invocata, si prefigge infatti di "garantire un'effettiva razionalizzazione della spesa e nel contempo un'ampia disponibilità delle terapie". La promessa di AIFA, è che ogni risparmio ottenuto con una maggiore estensione dell'uso del biosimilare, possa essere precisamente quantificato e riutilizzato per allargare il numero dei pazienti non trattati, nonostante le indicazioni che lo consentirebbero, e per il miglioramento dei livelli organizzativi dell'assistenza, equamente in tutte le regioni.

In ultima analisi, Qualsiasi deviazione dal dettato e dallo spirito della norma che vada nella direzione di restringere l'armamentario terapeutico a disposizione del medico e in particolare di condizionare la libertà di garantire la continuità terapeutica, svuoterebbe di significato l'affermazione di AIFA secondo cui "i medicinali biologici e biosimilari non possono essere considerati sic et simpliciter alla stregua dei prodotti generici, o equivalenti". Se così non fosse, si correrebbe il rischio concreto di introdurre di fatto la pratica, vietata dalla legge e negata dal Secondo Position Paper di AIFA, della sostituibilità automatica, negando allo stesso tempo la libertà della scelta del medico e il consenso del paziente.




Francesco Cusano
Presidente A.D.O.I.

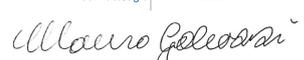



Francesco Perticone
Presidente SIMI




Loreto Vesualdo
Presidente SIN




Mauro Galeazzi
Presidente SIR




Walter Agno
Presidente Siset