

I BIOLOGICI E I BIOSIMILARI

Giovanni Lapadula

Professore Ordinario del Dipartimento di Emergenza e dei Trapianti d'Organo - Università di Bari (DETO)

Gaetano Siscaro

Magistrato di Cassazione



I biologici e i biosimilari

ISBN 978-88-97719-36-6

Health Publishing & Services S.r.l.
Milano, Piazza Duca d'Aosta 12 – 20124
Roma, Via Nairobi 40 – 00144

Copyright © 2016 Health Publishing & Services S.r.l. Tutti i diritti riservati.
Stampato da Litografia Bruni Srl Pomezia (RM) nel mese di novembre 2016.

Questa pubblicazione è protetta da copyright. Sono vietate la riproduzione e l'archiviazione in qualsiasi forma e con qualsiasi mezzo elettronico o meccanico, compresa la fotocopiatura, di qualsiasi parte della stessa senza autorizzazione scritta dell'Editore.

Nota dell'Editore: la realizzazione di questa pubblicazione è stata effettuata con la massima accuratezza, ciononostante l'Editore non è responsabile per errori, omissioni e/o inesattezze, e per qualunque conseguenza derivata dalle informazioni ivi contenute.

Per qualsiasi immagine riprodotta e per cui non si sia ottenuta l'autorizzazione alla riproduzione, l'Editore è disponibile al riconoscimento dei diritti di copyright in capo agli aventi diritto.

Le informazioni riportate nella pubblicazione non sostituiscono le indicazioni contenute nel Riassunto delle Caratteristiche di Prodotto dei farmaci menzionati, a cui il lettore deve fare riferimento.

Pubblicazione fuori commercio.

Con il contributo educazionale di *Pfizer S.r.l.*

PFR424-16_HCC



I BIOLOGICI E I BIOSIMILARI

Giovanni Lapadula

Professore Ordinario del Dipartimento di Emergenza e dei Trapianti d'Organo - Università di Bari (DETO)

Il presente documento è stato realizzato ipotizzando un dibattito tra il clinico (C) e il paziente (P)

1. P: "Cosa sono i farmaci biologici?"

C: "I farmaci biologici, più correttamente indicati come farmaci biotecnologici, sono farmaci dalla struttura molto complessa, che contengono una o più sostanze attive derivate da una fonte biologica; alcune di queste sostanze attive possono essere già presenti nell'uomo, come ad esempio l'insulina, il primo prodotto biotecnologico approvato per usi terapeutici negli anni '80." [1,2]

2. P: "E invece cosa si intende per farmaci biosimilari? Sono analoghi ai biologici?"

C: "I farmaci biosimilari, come descrive il termine, sono medicinali strutturalmente molto simili, ma non identici, ai prodotti biologici di riferimento già autorizzati nell'Unione Europea e per i quali sia scaduta la copertura brevettuale. La loro qualità, sicurezza ed efficacia è garantita da specifici controlli (chiamati *esercizi di comparabilità*) richiesti alle aziende produttrici." [3-5]

3. P: "I nomi dei biosimilari sono uguali a quelli del biologico di riferimento?"

C: "Per quanto riguarda il nome della molecola, esso resta lo stesso, mentre il nome commerciale del biosimilare deve chiaramente essere diverso da quello del biologico di riferimento, allo scopo di agevolarne l'identificazione ai fini della raccolta dei dati su sicurezza ed efficacia (tracciabilità)." [6]

4. P: "Potrebbe essere introdotta qualche strategia per evitare confusione in merito al nome della molecola, che è lo stesso?"

C: "Sì, in questo caso i medici dovrebbero sempre avere il diritto di indicare la prescrizione con il solo nome commerciale al fine di evitare la sostituzione, quando la prescrizione è "mirata" (per esempio quando è coinvolta la sicurezza del paziente). È fondamentale che qualsiasi nomenclatura adottata permetta al medico e al farmacista di identificare univocamente e prescrivere il biosimilare o il farmaco di riferimento." [7-9]

5. P: "E la biodisponibilità, che cos'è?"

C: "Essa descrive sia la frazione di farmaco somministrato che raggiunge gli organi periferici senza subire alcuna modificazione chimica rispetto alla quantità di farmaco totale somministrato, sia la rapidità con cui il farmaco stesso si rende disponibile." [10,11]

6. P: "Qual è la differenza principale che rende il biosimilare simile, ma non identico, al biologico di riferimento?"

C: "Ciò che differenzia il biosimilare dal biologico di riferimento è essenzialmente la «banca genetica», dalla quale parte il processo di sintesi della molecola, ed il grado di «glicosilazione» della molecola,



che è un fenomeno biologico solo parzialmente controllabile in un processo industriale. I biologici e biosimilari aventi come bersaglio la stessa molecola non sono infatti necessariamente identici, quanto a «struttura quaternaria» (quella determinata dalla glicosilazione), mentre sono verosimilmente molto simili quanto a efficacia e tossicità.” [3,4,6]

7. P: “Per quale motivo un biosimilare non può essere prodotto con lo stesso processo del biologico di riferimento?”

C: “Perché si tratta di molecole grandi, complesse, prodotte con metodi che sfruttano colture di cellule o organismi viventi, la cui attività di sintesi delle proteine in questione non è completamente pilotabile. Tuttavia, un biosimilare deve essere comunque confrontabile col biologico di riferimento dal punto di vista clinico e per essere registrato deve essere testato sia in fase preclinica sia in studi clinici successivi”. [2,5]

8. P: “Le indicazioni cliniche di un biosimilare sono le stesse del biologico di riferimento?”

C: “La biosimilarità al prodotto di riferimento deve essere stata dimostrata in almeno una indicazione. Per le indicazioni non valutate nei trial clinici del biosimilare è ammessa l’extrapolazione dei dati dei trials clinici caso per caso.” [12-14]

9. P: “Può darmi qualche dettaglio maggiore in merito a quest’ultimo concetto?”

C: “Sì. L’estensione ad altre indicazioni, grazie alla presenza di dati clinici prodotti su altre indicazioni,



è solitamente accettabile nel caso di patologie diverse nelle quali il meccanismo di azione del farmaco è lo stesso. Deve invece essere considerata con più cautela quando riguarda meccanismi di interazione immunitaria più complessi nelle questioni relative all'efficacia e soprattutto alla sicurezza." [15]

10. P: "Ora ho capito! Ma vi sono patologie in cui tale cautela è più rilevante?"

C: "Sì, è il caso, per i farmaci anti-*tumor necrosis factor* (TNF) α , dell'estrapolazione dei dati clinici per le malattie infiammatorie intestinali, le malattie neoplastiche e l'utilizzo pediatrico di farmaci che sono stati testati solo nella popolazione adulta." [15]

11. P: "Cosa si intende per intercambiabilità di un prodotto? Essa vale per i biosimilari?"

C: "Per intercambiabilità si intende la sostituzione del prodotto di riferimento con un altro, senza che vi sia un rischio significativo in termini di eventi avversi. Nel nostro caso intendiamo quindi la sostituzione di un biologico di riferimento con un biosimilare. L'intercambiabilità viene effettuata sempre, per definizione, da parte del prescrittore o con il suo consenso. Diversa la questione per la sostituibilità automatica, che viene effettuata senza necessità di consulto con il medico prescrittore." [5]

12. P: "Quando sono disponibili più biosimilari di un biologico di riferimento, questi sono tutti uguali ed intercambiabili?"

C: "In merito all'intercambiabilità dei biosimilari, l'Ente europeo dei medicinali (EMA) ha deliberato che la sostituibilità automatica è lecita, ma è delegata alle decisioni dei singoli Paesi UE. L'Ente raccomanda comunque la consultazione tra paziente, medico e farmacista prima di effettuare la sostituzione." [5,16]

13. P: "Se quindi vi è intercambiabilità, quando mi reco in farmacia con la prescrizione del biologico di riferimento è possibile che mi venga offerto il biosimilare come accade con i farmaci cosiddetti equivalenti?"

C: "No. Biologici e biosimilari non possono essere considerati *sic et simpliciter* alla stregua dei prodotti equivalenti, essendo piuttosto delle «alternative terapeutiche». Questo esclude, quindi, la sostituibilità automatica". [4]

14. P: "Ma il medico può decidere di prescrivermi il biosimilare al posto del biologico di riferimento?"

C: "Non vi è una reale necessità clinica di effettuare un cambiamento dal farmaco di riferimento al biosimilare. Io sono convinto che la «necessità» sia piuttosto un problema di «necessità sociale», che va condiviso con il paziente che deve essere informato dei motivi di tale decisione." [12-14]

15. P: "Anche per la terapia con biologici o con biosimilari è perciò necessario il consenso informato del paziente?"

C: "Certamente. I pazienti devono essere adeguatamente informati circa i vantaggi socio-economici e i possibili eventi avversi di questo tipo di terapie prima di iniziarle, e allo stesso modo dovrebbero ricevere le corrette informazioni in merito a qualunque modifica della terapia. Il consenso

informato è il documento che attesta l'avvenuta informazione e che riporta tutti gli elementi che sono stati spiegati al paziente per permettergli di prendere una decisione consapevole." [15]

- 16. P:** *"Indipendentemente da quanto stabilisce il medico, il paziente può comunicargli allora la sua scelta di proseguire o interrompere il progetto terapeutico in atto?"*

C: "Sì, può farlo in qualsiasi momento." [15]

- 17. P:** *"Quindi la questione della scelta del farmaco biologico o biosimilare non è legata solo al medico?"*

C: "La Costituzione con l'art. 32 garantisce la libertà del paziente: nessuno può essere obbligato ad un determinato trattamento sanitario se non per disposizione di legge. La scelta di un farmaco, inoltre, non deve essere condizionata dal costo o dalle scelte degli organi legislativi o dalle autorità sanitarie, se questa costituisca un «pregiudizio» per il paziente, e ciò vale sia per i soggetti naïve sia per quelli già in trattamento. Su questo argomento si è espressa chiaramente e con forza la Corte di Cassazione Penale con la sentenza n. 1153/2012." [17]

- 18. P:** *"Cosa si intende per paziente naïve?"*

C: "Il paziente naïve è colui che non ha mai assunto una determinata molecola, in altri termini colui che non ha avuto precedenti esposizioni terapeutiche a un determinato farmaco." [17]





19. P: "Cosa significa equivalente terapeutico?"

C: "Si parla di equivalenti terapeutici se i farmaci sono equivalenti farmaceutici, bioequivalenti, approvati come sicuri ed efficaci, adeguatamente etichettati, prodotti con regole ben precise e con lo stesso effetto clinico e lo stesso profilo di sicurezza." [12-14]

20. P: "In che caso i farmaci possono essere considerati equivalenti farmaceutici?"

C: "Nel caso in cui essi contengano la stessa quantità dello stesso principio/principi attivo/attivi, nelle stesse forme di dosaggio e rispondano ai medesimi standard o a standard comparabili." [18]

21. P: "Quindi i biosimilari possono essere considerati equivalenti terapeutici del loro biologico di riferimento?"

C: "In realtà, la struttura molecolare dei biologici (e dei biosimilari) rende difficile prevedere l'equivalenza farmaceutica poiché i due farmaci sono molto simili, ma non identici; i biosimilari sono piuttosto da considerarsi come alternative terapeutiche." [6,19]

22. P: "E alternativa terapeutica ha lo stesso significato di equivalente terapeutico?"

C: "Non esattamente. Due farmaci sono considerati alternative farmaceutiche se contengono gli stessi

principi attivi, ma sono sali differenti, esteri o complessi dello stesso componente, sono formulati con differenti dosaggi o differente potenza. Sono alternative farmaceutiche anche differenti formulazioni di dosaggio e potenza all'interno di una singola linea di prodotto di un singolo produttore, e formulazioni «ritardo» quando confrontate con le formulazioni standard." [12-14,18]

23. P: "La questione dell'intercambiabilità è dettata da aspetti clinici, economici o entrambi?"

C: "È dettata da aspetti economico-sociali." [20-26]

24. P: "Può spiegarmi meglio cosa intende?"

C: "Certo. Nel caso dei farmaci biosimilari, per definizione non ci sono motivazioni di maggiore efficacia clinica o di maggiore sicurezza alla base, ma soltanto una questione legata al risparmio in termini di costi." [20-26]

25. P: "Se sono quindi già in trattamento con un determinato farmaco biologico, è possibile che questo mi venga successivamente sostituito con un biosimilare?"

C: "Sì, ma l'opportunità di sostituzione resta affidata al clinico e deve sempre essere effettuata su una base individuale, tenendo conto delle caratteristiche del singolo paziente, delle caratteristiche della malattia, dell'aspetto psicologico del soggetto e della medicina di genere." [4,6,17]

26. P: "Questo tipo di sostituzione accade di frequente?"

C: "In realtà no, in quanto, soprattutto per una questione di sicurezza, i clinici aspettano che il prodotto biosimilare sia stato sufficientemente testato in molti pazienti fra la popolazione attraverso la raccolta post-marketing dei dati e non solo attraverso la raccolta effettuata durante gli studi clinici, su numeri limitati di pazienti e con pochi dati su efficacia a lungo termine e su eventi avversi rari." [6,15,27,28]

27. P: "Ci sono altre motivazioni per le quali non è consigliabile sostituire il biologico di riferimento con un biosimilare?"

C: "Sì, nei pazienti con un buon controllo clinico della malattia non si dovrebbe passare dal biologico di riferimento al biosimilare, né viceversa. Inoltre, nei pazienti che utilizzano i farmaci biologici fuori indicazione, ad esempio con vasculite, malattia di Behçet o altra malattia rara, è consigliabile proseguire con il farmaco biologico utilizzato, in attesa di dati clinici sullo switch in questi casi." [15,17]

28. P: "Come accade per i biologici, anche per i biosimilari deve essere garantita la tracciabilità?"

C: "Certo. Ciò appare essenziale per identificare effetti collaterali che si verificano con minore frequenza o in maniera ritardata, così come per identificare al meglio i meccanismi legati all'immunogenicità." [15]

29. P: "In che modo viene garantita tale tracciabilità, cioè che un determinato evento avverso si possa attribuire al prodotto somministrato?"

C: "Attraverso un apposito report (segnalazione) in cui si riporta il nome commerciale del prodotto, il nome internazionale del principio attivo e il numero di lotto." [15]



30. P: "Intende che i biologici e i biosimilari sono soggetti a una particolare osservazione?"

C: "Sì, essi costituiscono una "priorità" per le attività di farmacovigilanza e la Direttiva europea 2010/84/EU ne impone l'inclusione in una specifica lista di prodotti soggetti a monitoraggio addizionale." [4]

31. P: "Che cos'è la farmacovigilanza?"

C: "Si tratta del 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." [4]

32. P: "E il monitoraggio addizionale?"

C: "Esso consiste in una valutazione di farmacovigilanza più approfondita, della durata di cinque anni o fino a quando non siano venute meno le condizioni che hanno determinato la necessità di tale monitoraggio." [4]

33. P: "Come faccio a capire se un medicinale è sottoposto al monitoraggio addizionale?"

C: "I medicinali sottoposti a monitoraggio addizionale riportano un triangolo nero capovolto all'inizio del Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto e all'inizio del Foglio Illustrativo." [4]



34. P: “Le Società scientifiche possono avere un ruolo nella gestione della tracciabilità?”

C: “Senz’altro. La loro collaborazione, sia a livello nazionale che internazionale, è rilevante nel costituire un registro di tutti i farmaci biologici che hanno dei corrispondenti biosimilari in commercio ai fini del monitoraggio e dell’identificazione di eventuali differenze tra loro, con particolare attenzione agli aspetti di efficacia, eventi avversi e immunogenicità.” [15]

35. P: “Ecco, quest’ultimo termine non mi è chiaro... Cosa si intende per immunogenicità?”

C: “Ogni molecola proteica (e i farmaci biotecnologici sono proteine) determina una reazione anticorpale da parte dell’organismo nel quale essi sono iniettati. La reazione anticorpale può essere ininfluenza per la salute del paziente e sull’attività del farmaco somministrato, oppure può determinare reazioni avverse e/o inattivare il farmaco stesso. Questa caratteristica delle molecole proteiche viene detta immunogenicità. L’immunogenicità è quindi un fenomeno molto importante, che può essere valutato attraverso specifici test di dosaggio degli anticorpi antifarmaco abbinati al dosaggio del farmaco circolante. Essenzialmente si tratta di capire se si sviluppano reazioni avverse legate alla comparsa di anticorpi diretti contro il farmaco e/o se questi anticorpi ne determinano la perdita di efficacia.” [15]

36. P: “L’immunogenicità allora va valutata in tutti i pazienti?”

C: “Sì, secondo le indicazioni dell’Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) soprattutto nei pazienti a più elevato rischio di sviluppare questo tipo di risposta o eventi avversi ad essa correlati.” [15]





37. P: *“Quindi mi sta dicendo che ci sono dei soggetti maggiormente predisposti allo sviluppo di questi anticorpi diretti contro il farmaco?”*

C: “Sì, in particolare coloro in cui sono state effettuate sospensioni ripetute di terapia, seguite dalla ripetuta ri-somministrazione della stessa molecola o di una biosimilare.” [15]

38. P: *“Nel caso in cui si manifestino anticorpi diretti contro il biologico di riferimento con perdita di efficacia, è opportuno optare per il biosimilare?”*

C: “Non è consigliabile, soprattutto se gli anticorpi contro il biologico di riferimento possono interferire con il biosimilare, aumentandone la clearance e potenzialmente portando a una perdita di risposta clinica e ad un incremento del rischio di reazioni avverse.” [17,29]

39. P: *“In gravidanza invece, qual è il comportamento assunto dai clinici in merito alla scelta biologico o biosimilare?”*

C: “Al momento non abbiamo alcuna prova che la sicurezza in gravidanza dei biosimilari sia assimilabile a quella dei biologici.” [17]

BIBLIOGRAFIA

1. EMA Questions and answers on biosimilar medicines, 27 Sept 2012. EMA/837805/2011
2. Mascaro J. Regulatory evaluation of therapeutic biological medicines. Mexico, 15 August 2007
3. Schellekens H. Biosimilar therapeutics-what do we need to consider? NDT Plus 2009;2:i27-i36
4. AIFA position paper: i farmaci biosimilari. Secondo concept paper AIFA sui farmaci biosimilari. 15 giugno 2016. Disponibile al sito http://www.apmar.it/documenti/notizie/Farmaci_Biosimilari/Secondo_Concept_Paper_AIFA_BIOSIMILARI_15-6-16.pdf
5. FDA Guidance for Industry (Draft): Scientific Considerations in Demonstrating Biosimilarity to a Reference Product. February 2012. Disponibile al sito <https://www.scribd.com/document/97066854/FDA-Scientific-Considerations-in-Demonstrating-Biosimilarity-to-a-Reference-Product>
6. Fiorino G, Girolomoni G, Lapidula G et al. on behalf of SIR, SIDEMAST and IG-IBD. The use of Biosimilars in immune-mediated disease: A joint Italian Society of Rheumatology (SIR), Italian Society of Dermatology (SIDEMAST), and Italian Group of Inflammatory Bowel Disease (IG-IBD) position paper. Autoimmun Rev 2014;13:751-5
7. ACR releases new position statement on biosimilars: encourages strict oversight, scientific study & physician involvement. March 12, 2015. Disponibile al sito <http://www.rheumatology.org/About-Us/Newsroom/Press-Releases/ID/33/ACR-Releases-New-Position-Statement-on-Biosimilars-Encourages-Strict-Oversight-Scientific-Study-Physician-Involvement>
8. Dörner T, Strand V, Cornes P et al. The changing landscape of biosimilars in rheumatology. Ann Rheum Dis 2016;75(6):974-82
9. Isaacs JD. Biosimilars in immune-mediated inflammatory diseases: initial lessons from the first approved biosimilar anti-tumour necrosis factor monoclonal antibody. J Intern Med 2016 Jan;279(1):41-59
10. Notari RE. Biofarmaceutica e farmacocinetica. Piccin-Nuova Libreria 1981, p. 285
11. Pharmacokinetics and biopharmaceutics: A definition of terms. Journal of Pharmacokinetics and Biopharmaceutics 1973;1(1):3-4. DOI 10.1007/bf01060023
12. Zelenetz AD, Ahmed I, Braud EL et al. NCCN Biosimilars White Paper: regulatory, scientific, and patient safety perspectives. J Natl Compr Canc Netw 2011;9:S1-S22
13. Mellstedt H, Niederwieser D, Ludwig H. The challenge of biosimilars. Ann Oncol 2008;19:411-9

14. World Health Organization (WHO). Disponibile al sito http://whqlibdoc.who.int/hq/1997/WHO_PHARM_S_NOM_1570.pdf?ua=1 Accessed June 23, 2014
15. Atzeni F, Sebastiani M, Ricci C et al. Position paper of Italian rheumatologists on the use of biosimilar drugs. *Clin Exp Rheumatol* 2015;33(1):1-4
16. Overview of comments received on 'Draft guideline on similar biological medicinal products' (CHMP/437/04 Rev.1). Disponibile al sito http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Overview_of_comments/2014/12/WC500177967.pdf
17. Documento di Posizione della Società Italiana di Reumatologia sul concetto di Paziente Bio-Naive (Maggio 2016). Disponibile al sito <http://www.reumatologia.it/obj/files/Naive/NAIVEPUBBLICAZIONE.pdf>
18. EMA/CHMP. GUIDELINE ON THE INVESTIGATION OF BIOEQUIVALENCE. London, 20 January 2010. Disponibile al sito http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2010/01/WC500070039.pdf
19. EMA - CPMP. Note for guidance on the investigation of bioavailability and bioequivalence. London, 14 December 2000. Disponibile al sito: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003519.pdf
20. Van Assche G, Vermeire S, Ballet V et al. Switch to adalimumab in patients with Crohn's disease controlled by maintenance infliximab: prospective randomised SWITCH trial. *Gut* 2012;61:229-34
21. European Commission: What you need to know about biosimilar medicinal products. Consensus Information Paper 2013. Disponibile al sito http://www.medicinesforeurope.com/wp-content/uploads/2016/03/biosimilars_report_en.pdf
22. Chow SC, Endrenyi L, Lachenbruch PA et al. Scientific factors for assessing biosimilarity and drug interchangeability of follow-on biologics. *Biosimilars* 2011;1:13-26
23. Health Canada Interchangeability and Substitutability of Subsequent Entry Biologics, 2010/03/05. Disponibile al sito http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt_formats/pdf/brgtherap/applic-demande/guides/seb-pbu/seb-pbu-2010-eng.pdf
24. Declerck PJ. Biologicals and biosimilars: a review of the science and its implications. *GaBi J* 2012;1:13-6
25. Endrenyi L, Chang C, Chow SC, Tothfalusi L. On the interchangeability of biologic drug products. *Stat Med* 2013;32:434-41
26. Ebberts HC, Muenzberg M, Schellekens H. The safety of switching between therapeutic proteins. *Expert Opin Biol Ther* 2012;12(11):1473-85
27. Weise M, Bielsky MC, De Smet K et al. Biosimilars: what clinicians should know. *Blood* 2012;120(26):5111-7
28. Ebberts HC, Pieters T, Leufkens HG, Schellekens H. Effective pharmaceutical regulation needs alignment with doctors. *Drug Discov Today* 2012;17(3-4):100-3
29. Ruiz-Argüello MB, Maguregui A, Ruiz Del Agua A et al. Antibodies to infliximab in Remicade-treated rheumatic patients show identical reactivity towards biosimilars *Ann Rheum Dis*. 2016;75(9):1693-6



I DIRITTI DEI PAZIENTI CON MALATTIA REUMATICA

Gaetano Siscaro

Magistrato di Cassazione



1. LA SALUTE COME DIRITTO COSTITUZIONALE

In base all'articolo 32 della Costituzione italiana, la Repubblica tutela la salute come fondamentale diritto dell'individuo e interesse della collettività e garantisce cure gratuite a chi non ha la possibilità di pagarsele da sé. Inoltre nessuno può essere obbligato ad un determinato trattamento sanitario se non in caso di disposizioni di legge.

IN PRATICA...

- Lo Stato si impegna a garantire cure appropriate ed eque per tutti i cittadini. Tenuto quindi conto dei bisogni della salute e delle risorse disponibili, lo Stato deve prevedere le misure appropriate in vista di assicurare un accesso equo a cure della salute di qualità appropriata per tutti i cittadini. [1a]
- Quando si parla di obbligatorietà di un trattamento sanitario, si intende una motivata necessità e urgenza clinica, in particolare riferendosi a soggetti affetti da grave patologia psichiatrica non altrimenti gestibile, a tutela della sua salute e sicurezza e/o della salute pubblica. Inoltre, bisogna ricordare sempre che in termini di legge prevale l'interesse dell'essere umano, al di sopra di quello della società o della scienza. [1b]

PER SAPERNE DI PIÙ

- *“Ogni paziente deve aver accesso agli stessi tipi di trattamento, anche chi non può permettersi di pagarsi le cure?”*

“Sì. È di pertinenza dello Stato individuare i soggetti che non dispongono delle risorse necessarie a pagarsi le cure e fare in modo di garantire la gratuità delle stesse a questi pazienti. È comunque di pertinenza del medico scegliere le cure che siano adeguate e tempestive e mantenere ad ogni modo la propria libertà operativa e prescrittiva. In riferimento a quest’ultima, si intende che ogni medico deve essere assolutamente libero di valutare la necessità di un determinato trattamento e di sceglierne la tipologia e l’adeguatezza sempre mantenendo la propria responsabilità, operando sulla base di una serie di criteri ordinati in maniera gerarchica, che sono il beneficio del paziente, la libertà del paziente e, infine, l’economicità del trattamento.”

- *“Quindi il criterio economico è quello che viene considerato in ultima istanza nella scelta di un trattamento?”*

“Sì, questo vale anche in rispetto alla garanzia di equità di accesso alle cure sancita dalla Costituzione. È vero infatti che l’efficienza di bilancio può e deve essere perseguita sempre garantendo il miglior livello di cura ma, allo stesso tempo, è dovere del sanitario di disattendere le indicazioni stringenti dal punto di vista economico che si risolvano in un pregiudizio per il paziente. In poche parole non si possono fare risparmi, pur doverosi, a spese della salute del paziente.” [2]

- *“Può verificarsi il caso in cui un medico sia condizionato da qualche esigenza o disposizione o direttiva particolare?”*

“Può verificarsi, ma è contro l’articolo 32 della Costituzione. Va infatti ricordato che il medico, in virtù del codice deontologico, deve con scienza e coscienza perseguire un unico fine, che è quello della cura del malato utilizzando i presidi diagnostici e terapeutici di cui al tempo dispone la scienza medica, senza farsi condizionare da esigenze, disposizioni, considerazioni, valutazioni o direttive non pertinenti al fine.” [3]

2. LA CARTA DEI DIRITTI DEL MALATO

Le Carte dei diritti del cittadino malato rappresentano uno strumento per capire e soprattutto interpretare, dalla parte del cittadino, il più generale diritto alla salute (articolo 32 della Costituzione). Esistono in realtà 3 tipi di carte dei diritti del cittadino malato: la Carta dei Diritti del Malato, la Carta Europea dei Diritti del Malato e la Carta dei Diritti sul Dolore Inutile. La prima è quella più rilevante per il nostro Paese ed elenca una serie di diritti propri di ciascun paziente. Essi sono i seguenti: diritto al tempo, all’informazione e alla documentazione sanitaria, alla sicurezza, alla protezione, alla certezza, alla fiducia, alla qualità, alla differenza, alla normalità, alla famiglia, alla decisione, al volontariato, all’assistenza da parte dei soggetti non profit e alla partecipazione, al futuro e alla riparazione dei torti. [4]

IN PRATICA...

I diritti del paziente sono i seguenti: [4]

- a. **diritto al tempo** – Ogni cittadino ha diritto a vedere rispettato il suo tempo al pari di quello della burocrazia e degli operatori sanitari.



- b. diritto all'informazione e alla documentazione sanitaria** – Ogni cittadino ha diritto a ricevere tutte le informazioni e la documentazione sanitaria di cui necessita, nonché ad entrare in possesso degli atti necessari a certificare in modo completo la sua condizione di salute.
- c. diritto alla sicurezza** – Chiunque si trovi in una situazione di rischio per la sua salute ha diritto ad ottenere tutte le prestazioni necessarie alla sua condizione e ha altresì diritto a non subire ulteriori danni causati dal cattivo funzionamento delle strutture e dei servizi.
- d. diritto alla protezione** – Il servizio sanitario ha il dovere di proteggere in maniera particolare ogni essere umano che, a causa del suo stato di salute, si trova in una condizione momentanea o permanente di debolezza, non facendogli mancare per nessun motivo e in alcun momento l'assistenza di cui ha bisogno.
- e. diritto alla certezza** – Ogni cittadino ha diritto ad avere dal Servizio sanitario la certezza del trattamento nel tempo e nello spazio, a prescindere dal soggetto erogatore, e a non essere vittima degli effetti di conflitti professionali e organizzativi, di cambiamenti repentini delle norme, della discrezionalità nella interpretazione delle leggi e delle circolari, di differenze di trattamento a seconda della collocazione geografica.
- f. diritto alla fiducia** – Ogni cittadino ha diritto a vedersi trattato come un soggetto degno di fiducia e non come un possibile evasore o un presunto bugiardo.

- g. diritto alla qualità** – Ogni cittadino ha diritto di trovare nei servizi sanitari operatori e strutture orientati verso un unico obiettivo: farlo guarire e migliorare comunque il suo stato di salute.
- h. diritto alla differenza** – Ogni cittadino ha diritto a vedere riconosciuta la sua specificità derivante dall'età, dal sesso, dalla nazionalità, dalla condizione di salute, dalla cultura e dalla religione, e a ricevere di conseguenza trattamenti differenziati a seconda delle diverse esigenze.
- i. diritto alla normalità** – Ogni cittadino ha diritto a curarsi senza alterare, oltre il necessario, le sue abitudini di vita.
- j. diritto alla famiglia** – Ogni famiglia che si trova ad assistere un suo componente ha diritto di ricevere dal Servizio Sanitario il sostegno materiale necessario.
- k. diritto alla decisione** – Il cittadino ha diritto, sulla base delle informazioni in suo possesso e fatte salve le prerogative dei medici, a mantenere una propria sfera di decisionalità e di responsabilità in merito alla propria salute e alla propria vita.
- l. diritto al volontariato, all'assistenza da parte dei soggetti non profit e alla partecipazione** – Ogni cittadino ha diritto a un servizio sanitario, sia esso erogato da soggetti pubblici che da soggetti privati, nel quale sia favorita la presenza del volontariato e delle attività non profit e sia garantita la partecipazione degli utenti.
- m. diritto al futuro** – Ogni cittadino, anche se condannato dalla sua malattia, ha diritto a trascorrere l'ultimo periodo della vita conservando la sua dignità, soffrendo il meno possibile e ricevendo attenzione e assistenza.
- n. diritto alla riparazione dei torti** – Ogni cittadino ha diritto, di fronte ad una violazione subita, alla riparazione del torto subito in tempi brevi e in misura congrua.

PER SAPERNE DI PIÙ

- *“Che cosa sono in sintesi le Carte dei diritti?”*

“Le Carte dei diritti sono documenti che hanno come obiettivo la proclamazione di “grappoli di diritti”, i quali si pongono come esplicitazioni e specificazioni indispensabili per dare concretezza al più generale diritto alla salute.”

3. I DIRITTI DEI PAZIENTI CON MALATTIE REUMATICHE

I diritti dei pazienti affetti da malattie reumatiche sono stati raccolti e definiti grazie alle Associazioni dei Pazienti. Essi riguardano temi quali l'esenzione per patologia, l'invalidità civile, la fornitura di protesi ed ausili e varie forme di tutela. [5,6]

IN PRATICA... [5,6]

- Un paziente informato è in grado di far rispettare i propri diritti. Per questo è importante la diffusione delle informazioni.



- Per quanto riguarda l'esenzione per patologia, esiste un regolamento di individuazione delle malattie cronicoinvalidanti e di malattie rare. Per esse è prevista la com-partecipazione al costo delle relative prestazioni sanitarie, per il monitoraggio ed evoluzione della malattia. Le malattie reumatiche interessate sono: Artrite Reumatoide, Artropatia Psoriasica, Lupus Eritematoso Sistemico, Spondilite Anchilosante, Sclerosi Sistemica Progressiva e Malattia di Paget. Tra quelle classificate come "rare" sono incluse: Malattia di Behçet, Connettivite Mista, Dermatomirosite e molte altre.
- Le malattie reumatiche possono incidere sulla qualità della vita di chi ne viene colpito. Quando avviene una compromissione "fisica, psichica o sensoriale, stabilizzata o progressiva, che causa difficoltà di apprendimento, di relazione o di integrazione lavorativa, tale da determinare un processo di svantaggio sociale o di emarginazione" il paziente può richiedere il riconoscimento dell'handicap (L. 104/92).
- Quando la malattia reumatica presenta una compromissione della capacità lavorativa permanente nell'adulto, o nel minore compunti una difficoltà persistente a svolgere i compiti e le funzioni proprie della sua età, è possibile - ed opportuno - richiedere il riconoscimento dell'invalidità civile (L. 118/71), che può portare benefici di tipo economico e/o assistenziale per "curare" il proprio stato di salute (permessi, indennità etc).

PER SAPERNE DI PIÙ

- *"A chi posso rivolgermi per saperne di più sui miei diritti come paziente reumatico?"*
"Ci si può rivolgere alle associazioni di pazienti, ai reumatologi, ai Patronati, alle Aziende Sanitarie Locali."

4. LE RESPONSABILITÀ DEL PAZIENTE

Come hanno dei particolari diritti, i pazienti hanno anche delle proprie responsabilità, riferite alle informazioni che devono trasmettere ai medici sulla base dei sintomi che percepiscono, sui trattamenti ricevuti o in corso e sull'efficacia e comparsi di eventuali eventi. Inoltre, sono anche responsabili dell'autonoma assunzione della terapia prescritta e hanno il dovere di comunicarne l'interruzione, nel caso in cui essa avvenga.

IN PRATICA...

- Il paziente ha certamente diritto ad essere informato, ma analogamente egli ha un corrispondente obbligo nei confronti del sanitario. Per certi aspetti, infatti, ciò può essere estremamente rilevante. Nel caso, ad esempio, si manifesti una reazione avversa ad un farmaco, è fondamentale l'immediata comunicazione di essa al medico curante. Ciò permette a quest'ultimo non solo di effettuare una modifica della terapia, per evitare l'aggravarsi della condizione del paziente, ma gli dà anche la possibilità di segnalare all'ente preposto e all'azienda produttrice eventi avversi, che siano anche di rara frequenza. In questo modo, si permette un monitoraggio reale e costante che, grazie all'aggiornamento continuo di quanto accade nelle applicazioni quotidiane dei trattamenti, consente poi un beneficio che ricade su tutti i pazienti, presenti e futuri.



PER SAPERNE DI PIÙ

- *“Così come esiste una Carta dei diritti del paziente, c'è una Carta dei diritti del sanitario o delle responsabilità del paziente?”*

“No, non esiste un documento di questo tipo, ma resta comunque essenziale la corretta comunicazione di tutti gli elementi importanti per la diagnosi e la cura della malattia, sia da parte del sanitario che da parte del paziente.”

Nessun trattamento sanitario può essere legittimamente eseguito senza una previa acquisizione del consenso informato del paziente, salvo i casi di urgenza per trattamenti sanitari indispensabili per la salute del paziente.

Si intende che ogni persona capace di discernimento, prima di qualsiasi tipo di intervento sanitario, deve ricevere informazione adeguata sullo scopo e sulla natura dell'intervento, oltre che sulle sue conseguenze



e i suoi rischi. Va inoltre spiegata al paziente anche la concreta situazione aziendale relativa alle risorse, e quindi ai trattamenti, disponibili. [1c]

IN PRATICA...

- In merito al consenso informato, è necessario che il sanitario fornisca tutte le informazioni sufficienti e adeguate affinché il paziente possa dare o meno il proprio consenso libero e informato. In seguito, il paziente può in qualsiasi momento cambiare idea e revocare il proprio consenso. Può quindi rifiutare un trattamento, interromperlo o lasciare un istituto di cura. In tal caso, il sanitario può chiedere al paziente una conferma scritta della propria decisione, informandolo sui rischi che tale decisione comporta.
- Peraltro è stato chiaramente dimostrato che l'aderenza al trattamento dipende dal livello di conoscenza e dal buon rapporto di collaborazione con il medico e, nel caso specifico delle malattie reumatiche, con il reumatologo. Appare quindi opportuno condividere tra medico e paziente ogni tipo di decisione o eventuale opzione terapeutica, anche per ottenere una buona risposta al trattamento. [7]

PER SAPERNE DI PIÙ

- *“È possibile effettuare un intervento sanitario senza aver acquisito il consenso informato del paziente?”*

“No, in quanto il consenso (o il dissenso) rappresentano la fase finale del percorso che dà inizio al trattamento. Vi sono però alcune eccezioni.

Si può rinunciare in maniera chiara all'informazione nel caso in cui il paziente lo decida perché, ad esempio, non desidera sapere se soffre o meno di una malattia incurabile; in tali casi, tuttavia, è necessario il paziente dichiarare il proprio consenso (o dissenso). Altra eccezione è rappresentata da casi di emergenza in cui è possibile che il paziente non sia in grado di confermare o negare il proprio consenso e pertanto è consentito procedere all'intervento sanitario in presenza di beneficio dello stesso, posticipando l'informazione. In ultimo, quando si tratta di cure non invasive o di cure di routine, come ad esempio di un prelievo di sangue o misurazione della pressione arteriosa, il consenso del paziente può essere tacito.

Per tutte le altre situazioni, l'operatore sanitario deve sempre chiedere al paziente in modo chiaro se è d'accordo a ricevere le cure che gli sono state proposte"

6. I DIRITTI DEI PAZIENTI IN RELAZIONE AI FARMACI BIOTECNOLOGICI

Anche in relazione ai farmaci biosimilari, valgono i principi e i diritti analoghi a tutti gli altri trattamenti. Con maggiore attenzione vanno considerati i diritti riguardanti sicurezza, efficacia, omogeneità di trattamento e corretta informazione. I pazienti dovrebbero quindi essere coinvolti nelle discussioni che riguardano sia i biotecnologici originatori sia quelli biosimilari e, per ricoprire un ruolo attivo, hanno il diritto di ricevere informazioni neutre e fondate su prove scientifiche. [2,3,89-14]

IN PRATICA...

- La scelta del farmaco biologico, sia essa legata all'utilizzo dei farmaci innovatori o dei biosimilari, nei soggetti naïve o già in trattamento, non deve essere condizionata dal costo o dalle scelte degli organi legislativi o delle autorità sanitarie, ma deve rimanere una pura scelta dello specialista da condividere con il paziente secondo il principio dell'appropriatezza e della continuità terapeutica. [15]
- Inoltre, secondo le linee guida delle principali Società italiane (SIR, SIDeMaST, IG-IBD 2014), i biosimilari non possono essere considerati intercambiabili o semplici sostituti dell'originator fino a che dati recenti e preliminari non troveranno conferma. I Position paper sull'argomento indicano anch'essi che i pazienti dovrebbero essere adeguatamente informati circa i vantaggi e gli eventuali eventi avversi della terapia biologica prima di iniziare il trattamento e relativamente a qualsiasi cambio di terapia, e la sostituzione di un farmaco con un altro deve essere frutto di una scelta del medico specialista, concordata e condivisa con il paziente - debitamente informato. (o dopo che è stato debitamente informato...). [16]
- Secondo le stesse linee guida, i pazienti in trattamento e in buon controllo clinico non dovrebbero essere sottoposti a cambio di terapia da un farmaco originator al suo biosimilare, o viceversa. [16]

PER SAPERNE DI PIÙ



- ***“Può verificarsi un cambiamento di terapia da un farmaco biologico a un biosimilare o tra diversi biosimilari?”***

“Tale tipo di decisione è di responsabilità del medico prescrittore. Per effettuare una scelta consapevole sono comunque necessarie le opportune evidenze scientifiche e i pazienti dovrebbero essere sempre informati relativamente a qualsiasi cambio di terapia.” [16-18]

- ***“Se sto effettuando una terapia con un biologico può accadere che in farmacia esso mi venga sostituito con un biosimilare?”***

“In riferimento alla non sostituibilità dei farmaci biosimilari, è stato ribadito che è la responsabilità e la valutazione finale del medico curante, da effettuarsi in relazione alla precisa patologia del paziente ed alle caratteristiche della malattia, a determinare il ricorso ad un farmaco specifico e la non sostituibilità con altro farmaco. Inoltre, è stata riconosciuta l’esclusione della sostituzione automatica dei farmaci originatori con farmaci biosimilari, la tendenziale esclusione della sostituzione nei pazienti non naïve, il tendenziale utilizzo dei farmaci biosimilari nei pazienti naïve che non abbiano avuto precedenti esposizioni terapeutiche o per i quali le precedenti esposizioni in base al giudizio del medico siano sufficientemente distanti nel tempo. Si raccomanda quindi la consultazione e il confronto tra il paziente, il suo medico e il farmacista prima che venga effettuata qualunque tipo di sostituzione.” [10,11,18-20]

- ***“Le indicazioni dei farmaci biosimilari sono le stesse dei biologici di riferimento?”***

“È stato riconosciuto che le indicazioni relative all’utilizzo dei biosimilari sono legittime nel caso in cui riguardino farmaci appartenenti alla stessa classe terapeutica e aventi lo stesso principio attivo, riguardino pazienti naïve e facciano salva la libertà prescrittiva finale del medico. Inoltre, nel manifesto sui biosimilari viene sottolineata la necessità di cautela nell’extrapolazione delle indicazioni terapeutiche per questa categoria di farmaci e l’importanza dell’aggiornamento del medico sui dati della letteratura al momento della scelta del trattamento per un paziente naïve.” [13,14]



BIBLIOGRAFIA

- 1a. Convenzione di Oviedo - Art.3. Disponibile al sito <http://www.iss.it/binary/coet/cont/ConvOviedo.1128329819.pdf>
- 1b. Convenzione di Oviedo. Disponibile al sito <http://www.iss.it/binary/coet/cont/ConvOviedo.1128329819.pdf>
- 1c. Convenzione di Oviedo - Art.5. Disponibile al sito <http://www.iss.it/binary/coet/cont/ConvOviedo.1128329819.pdf>
2. Cassazione Penale sent. N. 1153/2012. Disponibile al sito <http://www.fogliamanzilloandpartners.it/Lacolpadelmedico.pdf>
3. Cassazione Penale sent. N. 8254/11. Disponibile al sito <http://www.ildirittoamministrativo.it/allegati/NOTA%20CASSAZIONE%20PENALE,%20SEZ.%20IV,%20%202%20marzo%202011,%20n.%208254%20a%20cura%20di%20Emanuela%20Midolo.pdf>
4. CittadinanzAttiva. Carta dei Diritti del Malato. Disponibile al sito <http://www.cittadinanzattiva.it/corporate/salute/1953-carta-dei-diritti-del-malato.html>
5. ANMAR Onlus con la collaborazione di AMARV, AMRER, ALOMAR. Diritti, opportunità del malato reumatico "Invalidità civile"
6. APMAR Onlus - Informazioni utili alle Persone affette da Patologie Reumatiche
7. Smolen JS, Breedveld FC, Burmester GR et al. Treating rheumatoid arthritis to target: 2014 update of the recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis* 2016;75(1):3-15
8. Repubblica e Cantone Ticino. L'essenziale sui diritti dei pazienti. Seconda edizione, 1. ristampa, novembre 2014
9. C.E.D.U. 5 maggio 2011, C317/09. Disponibile al sito <http://www.duitbase.it/database-sentenze-corte-europea-diritti-umani>
10. Consiglio di Stato N. 5790/11. Disponibile al sito http://www.gazzettaamministrativa.it/opencms/opencms/_gazzetta_amministrativa/_monopoli_di_stato/archivio_sentenze_ordinanze_cds_new.html
11. Consiglio di Stato N. 5705/15. Disponibile al sito http://www.gazzettaamministrativa.it/opencms/opencms/_gazzetta_amministrativa/_monopoli_di_stato/archivio_sentenze_ordinanze_cds_new.html
12. TAR Basilicata sent. N. 610/2015. Disponibile al sito http://www.gazzettaamministrativa.it/opencms/opencms/_gazzetta_amministrativa/_monopoli_di_stato/archivio_sentenze_ordinanze_tar_new.html
13. TAR Sicilia Palermo sent. N. 230/2016. Disponibile al sito http://www.gazzettaamministrativa.it/opencms/opencms/_gazzetta_amministrativa/_monopoli_di_stato/archivio_sentenze_ordinanze_tar_new.html
14. Farmaci Biosimilari. Un manifesto dei pazienti per chiedere maggiori garanzie. Disponibile al sito http://www.amrer.it/download_documenti/manifesto-farmaci-biosimilari.pdf
15. SIR Documento di Posizione della Società Italiana di Reumatologia sul concetto di Paziente Bio-Naïve. Disponibile al sito <http://www.reumatologia.it/obj/files/Naive/NAIVEPUBBLICAZIONE.pdf>
16. Atzeni F, Sebastiani M, Ricci C et al. Position paper of Italian rheumatologists on the use of biosimilar drugs. *Clin Exp Rheumatol* 2015;33(1):1-4
17. Dörner T, Strand V, Cornes P et al. The changing landscape of biosimilars in rheumatology. *Ann Rheum Dis* 2016;75(6):974-82
18. Carretero Hernández G, Puig L; en representación del Grupo de Psoriasis de la AEDV. The use of biosimilar drugs in psoriasis: a position paper. *Actas Dermosifiliogr* 2015;106(4):249-51
19. AIFA position paper: i farmaci biosimilari. Secondo concept paper AIFA sui farmaci biosimilari. 15 giugno 2016. Disponibile al sito http://www.apmar.it/documenti/notizie/Farmaci_Biosimilari/Secondo_Concept_Paper_AIFA_BIOSIMILARI_15-6-16.pdf
20. Overview of comments received on 'Draft guideline on similar biological medicinal products' (CHMP/437/04 Rev.1). Disponibile al sito http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Overview_of_comments/2014/12/WC500177967.pdf



Con il contributo incondizionato di Pfizer

PP-ENB-ITA-0148

Cod. 26EN465

Con il patrocinio di:

APMAR

Associazione Nazionale Persone con Malattie Reumatologiche e Rare
Onlus - Ente di volontariato