

Progetto GOOD BIOS
GOVERNANCE DEL PAZIENTE
IN TRATTAMENTO CON BIOSIMILARI

Documento di Consenso

25 marzo 2020



INDICE

1. Premessa	3
2. Il Position Paper AIFA del 27 marzo 2018	3
3. Il Documento AIFA indirizzato al Ministero della Salute del 26.09.2019.....	4
4. Presa di posizione delle Società Scientifiche - Ottobre 2019.....	6
5. Presa di posizione delle Associazioni pazienti - Ottobre 2019.....	6
6. Progetto Good Bios - Obiettivi	7
7. Partecipanti al Progetto	8
8. Metodologia	8
9. Key Outcomes.....	8
10. Statements	11



1. Premessa

- Nell'ambito delle malattie a eziologia immunologica, come l'artrite reumatoide, la malattia di Crohn e le IBD, la spondilite anchilosante, l'artrite psoriasica e la psoriasi, l'introduzione del trattamento con farmaci biotecnologici ha rappresentato un punto di svolta fondamentale per la presa in carico e la gestione di queste patologie grazie alla capacità di cambiare radicalmente la storia e la remissione di malattia.
- Ogni persona ha il diritto di accedere alla miglior terapia disponibile. I farmaci biosimilari rappresentano una strada innovativa e sicura per garantire maggior accesso alle cure e risorse indispensabili per la copertura dei bisogni di cura insoddisfatti.
- L'EMA, punto di riferimento a livello europeo sui biosimilari, guida il processo autorizzativo e i controlli: cure indispensabili e all'avanguardia per milioni di pazienti.
- L'industria contribuisce a garantire soluzioni terapeutiche sicure, efficaci ed efficienti, a disposizione dei pazienti, dei clinici e del SSN.
- Alla luce di queste considerazioni e osservata l'importanza crescente delle questioni di natura clinica, economica, distributiva, di accesso ai trattamenti legate all'introduzione nel mercato dei biosimilari, si è ritenuto appropriato approfondire il punto di vista degli utilizzatori finali di questi farmaci attraverso una progettualità finalizzata a conoscere il punto di vista dei pazienti.
- L'impostazione dell'indagine è stata fatta partendo dalle posizioni espresse dagli stessi organi istituzionali come AIFA e le stesse associazioni pazienti, posizioni che vengono illustrate in questo documento.

2. Il Position Paper AIFA del 27 marzo 2018

Il Position Paper AIFA "Accesso alle terapie con farmaci biologici: i fenomeni di sottotrattamento e le opportunità offerte dai biosimilari", con il quale è stato confermato l'apparato regolatorio vigente di ispirazione anche europea, è stato concepito per:

1. Fornire agli operatori sanitari e ai cittadini informazioni chiare, trasparenti e convalidate sui medicinali biosimilari
2. Definire i principali criteri di caratterizzazione dei medicinali biologici e biosimilari

3. Inquadrare le normative regolatorie vigenti in UE in merito al processo autorizzativo e di controllo post-marketing dei medicinali biosimilari
 4. Esplicitare il ruolo dei biosimilari nella sostenibilità economica del SSN
- Key Points del Position Paper AIFA
 - I biosimilari permettono di incrementare l'utilizzo dei farmaci biologici, contrastando fenomeni di mancato o ritardato trattamento
 - Il position paper AIFA ha confermato pari valore terapeutico tra biosimilari e biologici di riferimento
 - Il quadro normativo garantisce accesso alle terapie, continuità terapeutica e ottimizzazione risorse
 - Reinvestimento delle risorse liberate grazie ai biosimilari nell'ambito delle terapie con farmaci biologici a beneficio dei pazienti e della sostenibilità del SSN
 - Sulla base del processo regolatorio di autorizzazione, AIFA valuta che il rapporto rischio-beneficio dei biosimilari è lo stesso di quello degli originatori di riferimento e per questa ragione considera i biosimilari come prodotti intercambiabili con i corrispondenti originatori di riferimento sia per i pazienti naïve che per i pazienti già in cura.

3. Il Documento AIFA indirizzato al Ministero della Salute del 26.09.2019

Con questo documento AIFA ha proposto alcune modifiche alla normativa in materia farmaceutica, in particolare alla sostituibilità automatica tra farmaco biologico di riferimento (originator) e suo biosimilare, purché a base del medesimo principio attivo. La proposta è stata sviluppata in continuità rispetto al secondo Position Paper AIFA sui biosimilari del 27 marzo 2018 e al documento AIFA "Medicinali biosimilari" – Analisi di sicurezza" di luglio 2019.

Nel primo di questi documenti era affermata l'intercambiabilità tra originator e corrispondente biosimilare, destando già qualche perplessità da parte di alcuni esponenti del settore, nonostante fosse assicurato che la decisione spettasse al clinico prescrittore,

mentre il secondo costituiva un approfondimento relativo agli aspetti di sicurezza dei medicinali biosimilari ricavabili dall'analisi dei dati di farmacovigilanza disponibili.

In particolare, si dava atto che dalla valutazione condotta non emergevano dati rilevanti sulla sicurezza e che l'analisi, invece, della letteratura scientifica in merito allo switch da originatore a corrispondente biosimilare mostrava risultati rassicuranti circa l'efficacia e la sicurezza di tale pratica.

AIFA concludeva che complessivamente, dall'analisi di sicurezza condotta per questa classe di medicinali, non risultavano differenze significative tra originatori e biosimilari dovute, nello specifico, a mancanza di efficacia o allo switch tra un medicinale ed un altro. La proposta di modifica è intervenuta sul testo dell'art. 15, comma 11-quater del D.L. 95/2012, convertito dalla L. 135/2012, il quale dispone che: *“L'esistenza di un rapporto di biosimilarità tra un farmaco biosimilare e il suo biologico di riferimento sussiste solo ove accertato dalla European Medicine Agency (EMA) o dall'Agenzia italiana del farmaco, tenuto conto delle rispettive competenze. Non è consentita la sostituibilità automatica tra farmaco biologico di riferimento e un suo biosimilare né tra biosimilari”*, sostituendo quest'ultimo periodo con il seguente: *“È consentita la sostituibilità automatica tra farmaco biologico di riferimento e un suo biosimilare”*.

Inoltre, si chiedeva la modifica della lettera b) dello stesso articolo relativa a una delle disposizioni da applicarsi nelle procedure pubbliche di acquisto di farmaci biologici a brevetto scaduto e per i quali siano presenti sul mercato i relativi biosimilari, la quale prevede che:

b) al fine di garantire un'effettiva razionalizzazione della spesa e nel contempo un'ampia disponibilità delle terapie, 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. Il medico è comunque libero di prescrivere il farmaco, tra quelli inclusi nella procedura di cui alla lettera a), ritenuto idoneo a garantire la continuità terapeutica ai pazienti.

La modifica interviene sull'ultimo periodo sopprimendolo, in quanto, venendo meno il divieto di sostituibilità automatica tra un farmaco biologico di riferimento e un suo biosimilare, l'inciso diviene superato.

La scelta dell’Agenzia va nell’ordine di consentire al sanitario distributore in sede ospedaliera o a livello territoriale di operare direttamente una sostituzione automatica, cioè senza la necessità preventiva e preliminare all’atto dispensativo di richiederne l’autorizzazione del prescrittore.

AIFA riconduce tale proposta di modifica legislativa alla necessità di adeguamento della normativa alle ultime evidenze scientifiche e alla necessità di razionalizzare la spesa senza inficiare la qualità delle cure.

4. Presa di posizione delle Società Scientifiche - Ottobre 2019

- Cinque Società Scientifiche (ADOI, SIGE, SIMI, SIN, SIR) chiedono all’Agenzia del Farmaco di ritirare la proposta del testo di modifica legislativa che consentirebbe la sostituibilità automatica di un farmaco biologico con il suo biosimilare di riferimento.
- La sostituzione automatica dell’originatore con il biosimilare avrebbe importanti conseguenze negative:
 - La negazione del diritto costituzionale del medico alla autonomia prescrittiva e del Codice di Deontologia Medica.
 - La negazione del diritto costituzionale del paziente ad avere sempre e comunque la possibilità di essere curato con le soluzioni terapeutiche più appropriate.
 - Il rischio del fenomeno del multiswitch, con la possibile insorgenza di fenomeni secondari legati alla immunogenicità inducibile da proteine eterologhe.
 - Ripercussioni negative sull’efficienza del sistema di farmacovigilanza e di tracciabilità: le sostituzioni ripetute nel tempo renderebbero difficile, se non impossibile, l’attribuzione di eventi avversi a specifici farmaci.

5. Presa di posizione delle Associazioni pazienti - Ottobre 2019

- ANMAR (Associazione Nazionale Malati Reumatici Onlus), APIAFCO (Associazione Psoriasici Italiani Amici della Fondazione Corazza Onlus) e 25 Associazioni unite per il diritto all’appropriatezza delle cure riunite per iniziativa di ALAMA (Associazione Laziale Asma e Malattie Allergiche) e APMARR APS (Associazione Nazionale Persone con Malattie Reumatologiche e Rare), si oppongono pubblicamente alla proposta



“sostituibilità automatica” dei farmaci biologici, allo switch non terapeutico e al multi switch esclusivamente in considerazione del risparmio sull'acquisto dei farmaci che ne deriverebbe per il SSN.

- Viene ritenuto non accettabile “che logiche di risparmio si abbattano sull'accesso alle cure di pazienti cronici, notoriamente in condizioni di gravità, visto che hanno avuto accesso ad un farmaco biologico, al quale si accede solo quando tutte le altre opzioni terapeutiche sono fallite”.
- “I pazienti e le loro associazioni chiedono al Ministro Speranza di rispettare il diritto alla libera prescrivibilità dei farmaci necessari alla cura del suo paziente che il medico, secondo scienza e coscienza, nel rispetto del suo ruolo di garante della salute dei propri pazienti, è tenuto ad adempiere, nel rispetto del giuramento di Ippocrate e dell'articolo 32 della Costituzione Italiana”.

6. Progetto Good Bios - Obiettivi

- Disporre di dati in merito al punto di vista dei pazienti chiamati a confrontarsi con il problema dello switch multiplo con i biosimilari nell'ambito di malattie a eziologia immunologica come l'artrite reumatoide, la malattia di Crohn, la spondilite anchilosante, l'artrite psoriasica e la psoriasi.
- Identificare le problematiche vissute dal paziente che deve affrontare lo switch multiplo con i biosimilari.
- Identificare fattori che possono incidere sull'accettazione o meno dello switch multiplo da parte dei pazienti.
- Verificare che impatto possono avere altri fattori nell'accesso ai farmaci biosimilari a seconda anche dei diversi contesti regionali.
- Verificare se esistono differenze nell'atteggiamento nei confronti dello switch multiplo in funzione delle diverse patologie.
- Analizzare la qualità della comunicazione tra medico e paziente in corrispondenza dello switch multiplo con i biosimilari.

7. Partecipanti al Progetto

- AMICI Onlus, Associazione nazionale per le Malattie Infiammatorie Croniche dell'Intestino – Salvatore Leone, Direttore Generale
- AMRER, Associazione Malati Reumatici Emilia-Romagna – Daniele Conti, Direttore
- ANMAR, Associazione Nazionale Malati Reumatici – Silvia Tonolo, Presidente
- APIAFCO, Associazione Psoriasici Italiani Amici della Fondazione Corazza – Valeria Corazza, Presidente
- APMARR APS, Associazione Nazionale Persone con Malattie Reumatologiche e Rare – Antonella Celano, Presidente

8. Metodologia

- È stato messo a punto un questionario indirizzato ai pazienti e finalizzato a raccogliere informazioni e il punto di vista degli stessi pazienti in merito al multiple switch con i biosimilari
- Il questionario è stato compilato su una piattaforma attraverso link che le associazioni pazienti hanno condiviso con i propri associati e utenti dei rispettivi siti web e social media
- Le risposte ai questionari sono state analizzate dal punto di vista statistico e i risultati sono stati presentati a un tavolo di discussione per mettere a punto il presente documento condiviso dalle Associazioni che hanno partecipato al progetto

9. Key Outcomes

Dimensioni del campione

- In totale sono stati coinvolti 1.330 rispondenti.
- Di questi:
 - **569 (42%)** erano o erano stati in trattamento con un biosimilare al momento della compilazione del questionario e costituiscono **il campione su cui sono state effettuate le analisi statistiche;**
 - 761 (58%) hanno affermato di non essere o essere stati in trattamento con un biosimilare e non hanno completato il questionario.



- La maggior parte del campione (52%) apparteneva alla fascia d'età compresa tra 40 e 59 anni.
- I maschi sono stati il 34% del campione e le femmine il 66%. Dei maschi il 70% ha dichiarato di avere un lavoro a fronte del 59% delle femmine.
- I rispondenti sono risultati affetti da Malattia di Crohn (24%), Artrite reumatoide (22%), Colite ulcerosa (20%), Artrite psoriasica (17%), Spondilite anchilosante (10%), Psoriasi (1%).

Main results

- La gran parte del campione (77%) ha dichiarato di avere già fatto uno switch a un secondo trattamento.
- Le ragioni per le quali è stato prescritto un biosimilare sono state principalmente:
 - 59% motivi clinici (25%: scarsa efficacia del farmaco utilizzato; 24%: farmaco più indicato per la malattia specifica; 10%: scarsa tollerabilità);
 - 29% motivazioni di natura economica;
 - 11% ragioni organizzative (il farmaco non era più disponibile nell'ospedale);
 - inoltre il 15% dei pazienti ha affermato di non aver ricevuto spiegazioni particolari.
- Il 48% dei rispondenti dichiara di aver ricevuto spiegazioni inadeguate sui motivi della prescrizione del biosimilare. La maggior parte di chi afferma di non aver ricevuto informazioni adeguate sono quelli che hanno dichiarato che il biosimilare è stato prescritto per ragioni economiche.
- Il 19% delle donne dichiara di non aver ricevuto spiegazioni dettagliate contro il 15% degli uomini (differenze significative al 10%). Non ci sono differenze significative per età.
- All'inizio della terapia con biosimilare, il 29% afferma di non aver ricevuto o di aver ricevuto in modo insufficiente informazioni sul trattamento da assumere, con una differenza di genere significativa: il 32% delle donne dichiara di non aver ricevuto informazioni o aver ricevuto informazioni non sufficienti sul trattamento contro il 21% degli uomini.
- Il 18% del campione, corrispondente a 100 individui, ha fatto uno switch multiplo.

- Anche nel caso di switch da biosimilare a biosimilare le spiegazioni fornite sono analoghe a quelle dello switch da originator a biosimilare.
- Il 29% dei pazienti riferisce di aver avuto difficoltà con il secondo cambio di terapia.
- Il 39% delle persone riferisce di non aver ricevuto spiegazioni esaurienti in merito al nuovo biosimilare.
- Dichiarano di ricevere informazioni adeguate (61%) soprattutto coloro che ricevono spiegazioni di tipo clinico. Chi si dichiara insoddisfatto (39%) ha ricevuto prevalentemente informazioni economiche.
- In merito al passaggio a un trattamento con un nuovo biosimilare, oltre il 40% dei pazienti esprime perplessità su un cambiamento che non sente dovuto.
- Eventuali notizie di difficoltà a procurarsi il farmaco sembrano derivare soprattutto da informazioni reperite nei social media.
- Le ragioni principali che giustificerebbero un cambiamento della terapia più di una volta in corso di trattamento sono soprattutto di natura medica (Scarsa efficacia del farmaco precedente; Comparsa di effetti collaterali).
- Al fine di garantire una presa in carico e una gestione efficace dei pazienti in trattamento con un biosimilare, 170 respondent hanno dato diversi suggerimenti:

- Informazioni / Ascolto	26%
- Problematiche logistiche / organizzative	24%
- Scarsa efficacia / tollerabilità	14%
- Visite insoddisfacenti / insufficienti	10%
- Soddisfazione / Fiducia	9%
- Ragioni economiche	7%
- Rifiuto di passare a biosimilare	2%
- Maggiore studio	1%
- Altro	6%

10. Statements

1) È sconsigliabile l'adozione del multiple switch a causa di problemi di farmacovigilanza, mancanza di dati a lungo termine, rischio di mancata aderenza con conseguente aumento di costi indiretti

Le Associazioni Pazienti esprimono il loro dissenso nei confronti del multiple switch che sembra non solo non consentire risparmi significativi per il SSN, ma anche introdurre problemi di farmacovigilanza, di impossibilità di raccogliere dati a medio-lungo termine indispensabili per confermare la sicurezza e la qualità dei trattamenti, esponendo pertanto il paziente, in questa eventualità, a rischi ingiustificati che possono di fatto tradursi anche in un aumento dei costi indiretti.

Le Associazioni Pazienti sottolineano come il multiple switch sembri ingiustificato anche a fronte del rischio degli eventuali effetti immunogenici che possono manifestarsi con frequenze variabili e imprevedibili. Il multiple switch potrebbe anche comportare una ridotta aderenza del paziente alla terapia, con conseguente scarso controllo della patologia e aumento dei costi indiretti. Sarebbe auspicabile avere studi che ne confermino il valore.

2) È auspicabile una maggiore comunicazione per aumentare l'aderenza, valorizzare il concetto e la sicurezza del biosimilare, adottare una uniformità della comunicazione del medico verso il paziente sia in termini di contenuti che di tempo dedicato al paziente.

È importante nella comunicazione con il paziente valorizzare i biosimilari in termini di efficacia e sicurezza e non parlarne solo per l'impatto che possono avere in termini di risparmio per il SSN anche per rassicurare il paziente e stimolarlo sulla necessità di essere aderenti alla terapia.

Di fatto l'enfasi attribuita agli aspetti economici agisce in direzione opposta in quanto non riconosciuta e valorizzata dal paziente. Tutto ciò rende più problematica l'accettazione e la penetrazione dei biosimilari nel mercato.

Le Associazioni Pazienti aderenti al progetto concordano sul fatto che la comunicazione fatta al medico e al paziente sui biosimilari non sia uniforme e che vengano pertanto trasferiti messaggi diversi.

C'è un problema di uniformità ma anche di qualità dell'informazione disponibile al medico e al paziente, in particolare il medico per motivi di diversa natura, organizzativi, strutturali e di risorse, non è mai in grado di dedicare un tempo adeguato per comunicare al paziente tutte le informazioni che sarebbe utile fossero a disposizione del paziente stesso.

3) È opportuno sensibilizzare i cittadini alla sostenibilità del sistema

Viene riaffermata quindi dalle Associazioni Pazienti la non disponibilità ad avallare il multiple switch, tuttavia tutte le Associazioni Pazienti esprimono la necessità di sensibilizzare i cittadini alla sostenibilità del sistema di assistenza sanitaria. Questo lavoro di sensibilizzazione sulla sostenibilità non può e non deve puntare unicamente agli aspetti economici, ovvero sui possibili risparmi. Non deve essere ripetuto l'errore fatto in passato di concentrare gli sforzi solo su un messaggio di tipo economico.

I pazienti e nello specifico le Associazioni che li rappresentano, esprimono la necessità che l'impegno sia nel valorizzare la qualità, l'efficacia e le potenzialità dei farmaci. Questi sono infatti gli aspetti che i pazienti giudicano rilevanti al servizio della loro salute e quindi gli unici che rendono il paziente disponibile ad accettare un eventuale switch terapeutico.

È pertanto indispensabile un percorso educativo e un approccio diverso nel comunicare ai pazienti il valore dei biosimilari.

4) È auspicabile il reinvestimento di una parte delle risorse risparmiate per migliorare l'accesso alle cure

Il Multiple switch, oltre a non essere condiviso dalle Associazioni Pazienti per le ragioni espresse sopra, non ha finora consentito di tracciare in maniera adeguata in che modo vengono o verranno reinvestite le risorse generate.

Le Associazioni Pazienti sottoscrivono pertanto la necessità di avviare un percorso di confronto soprattutto a livello istituzionale in modo che le considerazioni fatte possano essere condivise con i decisori e quindi essere prese in considerazione o entrare a far parte dei meccanismi che possono portare a dei cambiamenti significativi nei percorsi di assistenza come espressamente richiesto dai pazienti.

Le Associazioni Pazienti si impegnano pertanto ad avviare questo percorso di confronto con le istituzioni a livello locale, regionale, nazionale sulle posizioni condivise e sottoscritte.

5) È necessaria una uniformità della disponibilità e distribuzione del farmaco a livello territoriale

Le Associazioni Pazienti, a fronte delle prevedibili necessità di disponibilità e utilizzo di tutte le opzioni terapeutiche, auspicano che le gare prevedano percentuali variabili che permettano l'accessibilità a tutte le molecole biosimilari e originator sia per motivi di continuità terapeutica sia per la presenza di eventuali fenomeni di eventi avversi, dovuti per esempio a immunogenicità degli eccipienti.

Le Associazioni Pazienti ritengono che l'assenza di reali possibilità di accesso a tutte le opzioni terapeutiche disponibili possa indurre disomogeneità sia tra regioni sia all'interno di una stessa regione, con il conseguente rischio che il paziente possa andare incontro a una discontinuità terapeutica in quanto sottoposto a trattamento con altri farmaci o a un multiple switch per effetto di esiti di gare che non prevedano quote percentuali di tutte le opzioni terapeutiche, sia originator che biosimilari.

6) È importante includere le associazioni pazienti nei tavoli istituzionali

Nell'esprimere le proprie posizioni sul tema dei farmaci biotecnologici e biosimilari, le Associazioni pazienti sottolineano l'assoluta necessità di una maggiore e migliore informazione per i pazienti a tutti i livelli.

Chiedono pertanto che le decisioni a livello istituzionale possano essere condivise e discusse e che in fase di comunicazione ai pazienti si possano definire di comune

accordo percorsi più vicini ai bisogni dei pazienti. Non si tratta solo di migliorare la comunicazione e la disponibilità di informazioni nel web e con diversi canali e materiali, ma di incrementare le occasioni di contatto e di confronto tra tutti gli attori coinvolti negli iter informativi / educazionali: pazienti, medici, autorità sanitarie a livello territoriale.

Le Associazioni pazienti dispongono dell'esperienza necessaria per affiancare le istituzioni nell'attività di educazione e corretta informazione dei pazienti.

* * *

