

Farmaci

equivalenti e biosimilari
in ambito sclerosi multipla

GUIDA PER LE PERSONE



**SCLE
ROSI
MULT
iPLA**
associazione
italiana

un mondo
libero dalla SM

AISM. INSIEME, UNA CONQUISTA DOPO L'ALTRA

Farmaci

equivalenti e biosimilari
in ambito sclerosi multipla

GUIDA PER LE PERSONE

Associazione Italiana Sclerosi Multipla APS-ETS

Testi a cura di: Grazia Rocca e Alessia Villani

Hanno collaborato: Paolo Bandiera, Tommaso Manacorda, Giorgia Franzone,
Piero Lamendola, Manuela Percario

Coordinamento editoriale: Manuela Capelli

Pubblicato e distribuito da:
Associazione Italiana Sclerosi Multipla APS-ETS
Via Operai, 40 - 16149 Genova

Copyright AISM 2023

Prima edizione: 2023

Tutti i diritti sono riservati.
È vietata la riproduzione con qualsiasi mezzo, anche se parziale,
senza il permesso scritto dell'editore.

Impaginazione: Francesca Massa

Stampa: Stampa Ditta Lang srl
ISBN - 978-88-7148-170-8

Premessa

La sclerosi multipla (SM) è una malattia cronica tra le più comuni e gravi del sistema nervoso centrale e la prima causa di disabilità neurologica nei giovani adulti. L'esordio avviene solitamente intorno ai 30 anni con diagnosi tra i 20 e i 40 anni, ma può riguardare anche bambini e adolescenti (circa il 5% di casi) e gli anziani.

Si stima che le persone con sclerosi multipla in Italia siano oltre 137.000 (dato 2022), più di 3.600 nuovi casi ogni anno e una prevalenza media di 215 persone con SM su 100.000 abitanti (prevalenza che aumenta quasi del doppio, nel caso della Sardegna). Ad essere maggiormente colpite sono le donne, con un rapporto di 2 a 1 rispetto agli uomini.

Al momento della diagnosi circa l'80-85% delle persone manifesta una forma a ricadute e remissione, mentre un 10-15% circa, presenta una forma primariamente progressiva. In generale, circa il 65% delle forme a ricaduta e remissione dopo un periodo di tempo variabile sviluppa una forma progressiva (secondaria progressiva).

5

I sintomi che si possono manifestare variano da persona a persona, alcuni possono ripetersi con maggiore frequenza, altri modificarsi e aggravarsi con livelli diversi di gravità nel corso della storia di malattia. I più ricorrenti interessano la vista, le sensibilità, la mobilità, problemi sfinterici, fatica e difficoltà cognitive che possono determinare in vario modo difficoltà nel sostenere i ritmi e le attività della vita quotidiana. Per questo, molto spesso, le persone con SM sono costrette a trovare nuovi equilibri e nuove strategie, a volte in modo più repentino, altre nel corso del tempo.

Tuttavia, a partire dalla metà degli anni Novanta, l'avvento di farmaci in grado di rallentare la progressione della malattia, e dunque il raggiungimento di una disabilità medio-grave, ha determinato un impatto positivo sulla qualità di vita delle persone con SM.

Il progresso della ricerca scientifica, inoltre, ha permesso a partire dai primi anni Duemila di identificare un gruppo di malattie simili, ma distinte dalla sclerosi multipla e perciò molto spesso definite come "patologie correlate alla SM". Si tratta in particolare delle malattie dello Spettro della Neuromielite Ottica (NMOSD), un

gruppo di malattie rare che colpiscono meno di 5 persone su 100.000 abitanti e con un esordio più frequente tra i 35 e i 45 anni.

Si tratta di disturbi che riguardano in modo particolare la donna, con una prevalenza 4-9 volte maggiore rispetto agli uomini, di origine autoimmune e associata – nella maggioranza dei casi – alla presenza di particolari anticorpi la cui scoperta ha appunto permesso di identificare tali disturbi come una patologia a sé stante e non una variante della SM.

Introduzione

Il pieno ed effettivo accesso ai farmaci modificanti la malattia e ai farmaci sintomatici è da sempre un tema centrale nell'ambito della presa in carico della persona con sclerosi multipla, nonché dell'Agenda della SM e delle patologie correlate 2025. I progressi scientifici degli ultimi decenni hanno infatti dimostrato in modo tangibile quanto una diagnosi precoce e l'avvio tempestivo di un percorso terapeutico con farmaci efficaci possano avere un impatto positivo sul decorso della malattia e, di conseguenza, sulla qualità di vita della persona con SM o patologie correlate.

In questo contesto, dunque, è quanto mai importante e attuale occuparsi di un tema altrettanto cruciale: l'utilizzo, anche nell'ambito della sclerosi multipla e delle patologie correlate, di farmaci biosimilari ed equivalenti, ossia di medicinali con caratteristiche biologiche e di composizione simili o bioequivalenti, appunto, ai farmaci c.d. originator.

L'impiego di farmaci biosimilari o equivalenti nell'ambito della cura della sclerosi multipla e delle altre patologie correlate, in sostituzione dei prodotti farmaceutici originali di cui è scaduto il brevetto, è oggi al centro di un importante dibattito che coinvolge diversi portatori di interessi: da un lato, le Istituzioni e gli Enti Regolatori; dall'altro, medici e pazienti. Ognuno con le proprie posizioni e legittime considerazioni relative alla sostenibilità della spesa farmaceutica e all'efficacia e sicurezza di questi medicinali.

AISM, da sempre impegnata nell'affermazione del diritto di ciascuna persona con sclerosi multipla o patologie correlate all'effettivo e tempestivo accesso ai farmaci modificanti la malattia su tutto il territorio nazionale, riconosce e sostiene l'opportunità di un corretto impiego dei prodotti medicinali biosimilari ed equivalenti nel trattamento della SM e delle patologie correlate, sottolineando, tuttavia, la necessità di garantire sia il re-investimento delle risorse derivanti dalle economie realizzate attraverso l'impiego di tali prodotti, in ricerca e innovazione nel medesimo comparto terapeutico (Punto 1.3, lett. e, dell'Agenda della sclerosi multipla e patologie correlate 2025), sia il coinvolgimento attivo e consapevole delle persone con SM e patologie correlate, nei processi di scelta terapeutica che le riguardano. In tal senso, dunque, è quanto mai fondamentale una corretta ed esaustiva

informazione riguardo l'efficacia e la sicurezza dei farmaci biosimilari e equivalenti da parte degli operatori sanitari, in primis del neurologo. Tuttavia, nei casi in cui vi sia una lacuna nelle informazioni fornite, è altrettanto importante che la persona con sclerosi multipla o patologie correlate svolga un ruolo proattivo verso il proprio specialista di riferimento, al fine di ottenere tutte le informazioni e le risposte di cui ha bisogno. Essere pienamente informati e quindi consapevoli è una condizione fondamentale per essere realmente coinvolti nei processi di scelta che ci riguardano (in ambito terapeutico e in ogni altro ambito della vita). La promozione della centralità e della piena partecipazione alle scelte da parte della persona con SM o patologie correlate – nel rispetto dei ruoli e degli interlocutori – è infatti un punto saliente anche per l'Agenda 2025.

Questa pubblicazione, dunque, vuole essere un'opportunità concreta per poter conoscere e approfondire un tema complesso, ma di grande attualità, attraverso uno strumento agile, che ci supporti nella comprensione dei meccanismi farmacologici, delle leggi e delle politiche che caratterizzano e governano la nascita, l'approvazione e l'utilizzo dei medicinali che possono sostituire, con pari effetto, i farmaci originali. Si usano i termini farmaco generico, farmaco equivalente, farmaco biosimilare.

Farmaci e sclerosi multipla

L'avvento, a metà degli anni Novanta, dei primi farmaci per il trattamento della sclerosi multipla ha determinato un importante cambio di passo nella storia della malattia, con un impatto senza precedenti sulla qualità di vita delle persone con SM.

Oggi, a distanza di quasi trent'anni da quella prima conquista terapeutica, possiamo contare su un ventaglio sempre più ampio di opzioni farmacologiche che, oltre ad essere sempre più efficaci nel rallentare il decorso della malattia – e quindi l'accumulo di disabilità nel tempo – permettono altresì al neurologo di operare scelte terapeutiche sempre più personalizzate, che tengano conto – ove possibile – anche dell'impatto che la somministrazione di determinati farmaci può avere sulla qualità e sullo stile di vita di una persona.

In questo contesto particolarmente vivace e in continua evoluzione – che negli ultimi anni sta interessando anche le patologie correlate alla SM – si sta via via facendo spazio un'altra importante novità: quella dei farmaci equivalenti e biosimilari.

L'arrivo di medicinali con caratteristiche biologiche uguali o molto simili ai farmaci che oggi sono coperti da brevetto (“brandizzati”) apre le porte a nuove importanti prospettive, sia sul piano terapeutico, sia sul piano di una sostenibilità giusta, in grado cioè di garantire a tutte le persone con sclerosi multipla o patologie correlate terapie efficaci e sicure a un prezzo minore, producendo un'ottimizzazione delle risorse economiche e un reinvestimento delle stesse in ricerca, innovazione, servizi e assistenza nell'ambito stesso della SM.

Il fenomeno al quale stiamo assistendo o al quale ci accingiamo ad assistere è di fatto già a noi molto familiare nella vita di tutti i giorni, soprattutto con riferimento ai farmaci di uso comune come gli antipiretici, ma è qualcosa cui siamo abituati da tempo anche nell'ambito della sclerosi multipla e delle patologie correlate. Da anni, ormai, il mercato farmacologico dei medicinali c.d. sintomatici, ossia quelli che agiscono su specifici sintomi della malattia, supportando la gestione quotidiana dei loro effetti, offre numerosi prodotti equivalenti ai c.d. originator, di cui condividono gli stessi principi attivi. Una “normalità”, dunque, cui siamo abituati e che non desta particolari dubbi o resistenze.

Un approccio aperto alla concorrenza del mercato e all'utilizzo di tutte le opzioni terapeutiche disponibili, regolarmente approvate dagli enti preposti, è auspicabile e legittimo per un Servizio Sanitario che vuole essere efficiente. Il tema della sostenibilità economica non deve spaventare o generare pregiudizi, neppure quando si parla di terapie per il trattamento di malattie gravi e complesse come la sclerosi multipla e le patologie correlate. Ciò che conta non è il prezzo del prodotto, ma l'efficacia che può avere rispetto alle caratteristiche cliniche e di malattia di una data persona. Valutazioni, queste, che spettano come sempre al neurologo e che lo stesso è chiamato a condividere con la persona, offrendo tutte le dovute informazioni a supporto.

Cos'è un farmaco e quali sono gli enti coinvolti nel processo che ne autorizza l'immissione in commercio?



Secondo la definizione dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), il **farmaco** è **“una sostanza in grado di influenzare i processi fisiologici o patologici di un organismo vivente”**. I farmaci possono essere di origine naturale (animale, vegetale, minerale), semisintetici (se inseriscono radicali nei prodotti naturali), e sintetici.

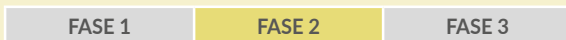
Tutti i medicinali – “medicinale” è il termine utilizzato nelle direttive comunitarie che disciplinano il settore farmaceutico per indicare tali sostanze – **sono costituiti da un principio attivo e da vari eccipienti. Il primo rappresenta il componente da cui dipende l'effettiva azione curativa della sostanza. I secondi, invece, sono componenti c.d. inattivi, privi di ogni azione farmacologica, ma che svolgono importanti funzioni protettive nei confronti del principio attivo**, preservandolo, per esempio, dai possibili attacchi di agenti esterni potenzialmente dannosi, oppure rendendo stabili sospensioni o soluzioni, evitando quindi la sedimentazione del principio attivo sul fondo dei contenitori e facilitandone l'assorbimento da parte dell'organismo.

Il processo di autorizzazione alla commercializzazione – e all'utilizzo – dei medicinali è lungo e articolato e coinvolge diversi enti a livello nazionale e internazionale. I c.d. Enti Regolatori entrano in gioco quando si sono concluse positivamente le tre fasi di sperimentazione del farmaco.

Le fasi di sperimentazione di un nuovo medicinale



FASE I. Il primo passo nella sperimentazione di un nuovo farmaco è quello di determinare la sicurezza di singole dosi in un piccolo numero di volontari sani. Questa fase aiuta i ricercatori a capire alcuni aspetti su come funziona il farmaco e stabilire il dosaggio da utilizzare successivamente.



FASE II. Se il trattamento risulta essere sicuro, nella seconda fase, si determina l'efficacia del farmaco in persone che presentano la patologia che si intende trattare con questa nuova molecola. Lo studio potrà essere: controllato, cioè il farmaco viene confrontato con un trattamento standard o placebo; a doppio cieco, quando né i ricercatori né i partecipanti sanno quale trattamento stanno ricevendo; randomizzato, se i partecipanti sono assegnati in modo casuale al trattamento attivo o placebo.



FASE III. Se un farmaco mostra efficacia, vengono condotti studi clinici più ampi in diversi centri (multicentrici) e in diversi Paesi, e possono durare diversi anni. Questi studi consentono ai ricercatori di valutare con maggiore precisione il potenziale del nuovo farmaco su un numero maggiore di persone, anche confrontandolo con altri medicinali.

[Schema tratto da www.aism.it]

I dati raccolti nel corso delle varie fasi e i risultati dei trial clinici devono essere presentati alle Autorità Regolatorie, ossia **EMA (European Medicine Agency)** e **AIFA (Agenzia Italiana del Farmaco)**, le quali sono chiamate a esprimersi sull'efficacia e sulla sicurezza del farmaco, nonché sulla rispondenza dello stesso agli standard di qualità. Il giudizio positivo di EMA sui profili sopra menzionati, determina, dunque, il rilascio dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio (AIC) in ambito europeo.

Ottenuta l'AIC da EMA, l'iter di autorizzazione prosegue davanti ad AIFA, Ente Regolatore nazionale che ha il compito di inserire il medicinale nel Prontuario Farmaceutico Nazionale (PFN), associandolo a una delle classi di rimborsabilità previste dall'Ordinamento Giuridico per la prescrizione a carico del Servizio Sanitario Nazionale, e di dettare specifiche indicazioni di utilizzo. Definiti questi dettagli, prima che il prodotto medicinale sia effettivamente disponibile per il paziente, è tuttavia necessario che anche le Regioni, le ASL e le singole Aziende Ospedaliere lo inseriscano nei rispettivi Prontuari Farmaceutici.

	EUROPEAN MEDICINE AGENCY (EMA)	AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO (AIFA)	REGIONI, ASL E AZIENDE OSPEDALIERE
Chi è	È un'agenzia decentrata dell'Unione Europea, responsabile della valutazione scientifica, della sorveglianza e del monitoraggio della sicurezza dei medicinali sviluppati da aziende farmaceutiche per l'UE.	È l'autorità nazionale competente per l'attività regolatoria dei farmaci. È un ente pubblico che opera sotto la direzione del Ministero della Salute e la vigilanza del Ministero dell'Economia e delle Finanze. Collabora con numerosi altri enti istituzionali, tra cui l'Istituto Superiore di Sanità.	Le Regioni – in qualità di enti territoriali con potestà legislativa in specifiche materie e autonomia economica e finanziaria – e le ASL e le Aziende Ospedaliere – in qualità di enti pubblici dotate di autonomia imprenditoriale – hanno il compito di organizzare la rete dei servizi sanitari sul territorio, anche con riferimento alla spesa farmaceutica, in ottemperanza a quanto definito dai LEA.
Che cosa fa	Promuove lo sviluppo di nuovi medicinali e si adopera per consentirne il tempestivo accesso da parte dei pazienti. Ha inoltre un ruolo di sostegno alla ricerca e all'innovazione nel settore farmaceutico.	Garantisce l'impiego sicuro e appropriato del medicinale, garantendone l'accesso unitario a livello nazionale e assicurando innovazione, efficienza e semplificazione delle procedure registrative. Governa altresì la spesa farmaceutica nazionale, assicurando e svolgendo un importante ruolo politico sia nei confronti delle Agenzie regolatorie degli altri Paesi, sia verso le associazioni di pazienti e il mondo medico-scientifico, favorire maggiori investimenti in ricerca e sviluppo.	Oltre a governare la spesa farmaceutica, si occupano in particolare di aggiornare periodicamente i diversi Prontuari Farmaceutici, che rappresentano lo strumento giuridico che disciplina la prescrizione e l'acquisto dei farmaci.

Farmaci equivalenti e biosimilari

Negli ultimi anni, termini come farmaci equivalenti, generici, originator, brand, o farmaci biologici, biosimilari, ecc. si sono diffusi in tutti i campi della medicina. Dai farmaci più comuni impiegati come antipiretici, a medicinali più specialistici, utilizzati nel trattamento di specifici ambiti di malattia come le patologie autoimmuni, compresa la sclerosi multipla.

	FARMACO EQUIVALENTE	FARMACO BIOSIMILARE
Definizione	Per medicinale equivalente si intende un medicinale che, oltre a contenere nella propria formulazione la stessa quantità di principio attivo, ha anche una bioequivalenza, con un altro medicinale di riferimento con brevetto scaduto.	Medicinale "simile" per qualità, efficacia e sicurezza al farmaco biologico di riferimento, non coperto da brevetto: pur essendo costituito dalla stessa sostanza biologica del prodotto originato, il farmaco biosimilare può presentare differenze minori dovute alla sua variabilità naturale, alla sua natura complessa e alle particolari tecniche di produzione utilizzate.
Controlli	È sottoposto agli stessi controlli e procedure di registrazione e vigilanza previste dalla legge per tutte le specialità medicinali in commercio, cui sovrintende AIFA.	L'approvazione da parte di EMA è frutto di una attenta valutazione dell' "esercizio di comparabilità", con il quale si accerta che la variabilità naturale e le differenze rispetto al medicinale di riferimento non influiscono sulla sicurezza ed efficacia del farmaco.
Prezzo	La scadenza della copertura brevettuale permette di ottenere lo stesso prodotto a un prezzo al pubblico inferiore. La riduzione del prezzo non influenza la qualità, il controllo e le tecniche di produzione del medicinale, ma è il frutto di una sensibile riduzione dei costi di marketing.	Una volta autorizzato, il farmaco biosimilare può essere messo in commercio solo allo scadere del periodo di protezione commerciale del farmaco originator (solitamente 10 anni). All'atto della commercializzazione, il medicinale viene venduto con un prezzo inferiore rispetto all'originator.
Legislazione di riferimento	D.Lgs. n.219 del 2006, che contiene la definizione di farmaco equivalente.	Direttiva 2001/83/UE, che introduce e definisce il concetto di prodotto medicinale biosimilare, successivamente recepita dall'art.10, punto 7 del D.Lgs. n.219 del 2006.

Sostituibilità automatica

La sostituibilità automatica di un farmaco originator con un farmaco equivalente è possibile.

A fronte di una prescrizione medica che indichi solamente il principio attivo del medicinale, oppure il nome del prodotto originator senza però indicare espressamente la c.d. “clausola di non sostituibilità”, il farmacista è tenuto a informare il paziente dell'esistenza sul mercato del relativo farmaco generico e a offrirlo in sostituzione all'originator.

Per bioequivalenza si intendono quegli studi di farmacocinetica il cui obiettivo è quello di confrontare la biodisponibilità di due prodotti. Per biodisponibilità si intende la quantità di medicinale che passa nella circolazione generale dell'organismo dopo la sua somministrazione. In altre parole la bioequivalenza tra due medicinali è la dimostrazione dell'equivalenza terapeutica.

La sostituibilità automatica di un farmaco originator con un biosimilare, oppure tra biosimilari, non è consentita.

La sostituzione da parte del farmacista può avvenire solo dopo consultazione con il medico prescrittore: la scelta del trattamento, infatti, è una decisione clinica che è sempre rimessa al medico e concordata con il paziente che, a sua volta, non può modificare la prescrizione ricevuta.

14

Medicinali biosimilari: quando e come è possibile prescriverli.

Riferimenti normativi e indicazioni degli Enti Regolatori

Il mercato europeo dei medicinali biosimilari è in continua espansione: lo sviluppo e l'utilizzo di prodotti biologicamente simili agli originator rappresenta, infatti, un'opportunità per un'ottimizzazione delle risorse e una maggiore efficienza dei sistemi sanitari e assistenziali, a parità di efficacia e sicurezza. **Tali prodotti rappresentano, dunque, uno strumento concreto per lo sviluppo di un mercato farmacologico competitivo e concorrenziale, funzionale a un sistema sanitario sostenibile, in grado di garantire a tutti terapie innovative:** i medicinali biosimilari possono garantire non solo un'efficace personalizzazione delle terapie, ma possono altresì potenzialmente soddisfare una domanda crescente di farmaci.

Nonostante ciò, sono, tuttavia, ancora riscontrabili numerose differenze tra i diversi Stati Membri dell'Unione Europea: sia rispetto ai tassi di utilizzo di tali prodotti, sia in merito alle politiche di regolamentazione dei prezzi.

A questo proposito, già nel 2012, EMA – l’Agenzia Europea per i Medicinali – nel dare una definizione di medicinale biosimilare – “medicinale sviluppato in modo da risultare simile a un medicinale biologico che è già stato autorizzato (c.d. medicinale di riferimento)” – chiarisce che non è suo compito dettare precise raccomandazioni in merito all’opportunità di utilizzare un farmaco biosimilare al posto del suo medicinale di riferimento. Tale valutazione – spiega EMA – deve essere fatta direttamente dal neurologo curante. Insomma, **il ruolo di EMA è solo quello di esprimersi sull’efficacia e sulla sicurezza del medicinale e, quindi, sulla sua autorizzazione. Ogni altra valutazione inerente all’utilizzo del farmaco nella pratica clinica deve essere fatta dal medico, in base alle caratteristiche della persona e alla sua storia di malattia.**

Posizione condivisa e ribadita con ancora maggiore forza prima da AIFA, l’Agenzia Italiana del Farmaco, e poi dalla stessa EMA in una dichiarazione congiunta con HMA, ossia la rete dei direttori delle Agenzie per i medicinali, cui partecipano i singoli stati europei compresa l’Italia.

Nel 2013, infatti, **AIFA sostiene la stessa posizione dell’Agenzia Europea, ribadendo che la scelta di utilizzare un farmaco biologico o un biosimilare per il trattamento di una determinata condizione di salute è una decisione clinica e, come tale, spetta unicamente al medico prescrittore.** Inoltre, l’Agenzia, pur riconoscendo i farmaci biosimilari come una concreta e importante opzione terapeutica che i medici possono e devono utilizzare, precisa però che scelta è da preferire soprattutto nel trattamento di pazienti che non hanno mai assunto altre terapie o che le hanno assunte molto tempo prima. Negli anni, la stessa AIFA, pur restando ferma sulla posizione, ha comunque deciso di riservarsi la possibilità di valutare i singoli casi e quindi di modificare la sua posizione sui singoli prodotti medicinali biosimilari, anche in considerazione della loro storia di utilizzo nella pratica clinica e delle relative evidenze scientifiche.

Alla luce di queste posizioni, dunque, **in Italia, oggi, ogni medico può e deve – quando lo ritiene – prescrivere un medicinale biosimilare, ma a differenza di quanto avviene per i farmaci c.d. equivalenti (per esempio antipiretici), non è possibile applicare la c.d. sostituzione terapeutica automatica. In altre parole, il farmacista (della farmacia privata o ospedaliero) non può automaticamente consegnare un medicinale biosimilare al posto di quello brandizzato.** Come avviene, appunto, per molti farmaci equivalenti di uso comune.

Per proporre un farmaco biosimilare in sostituzione di quello c.d. originator deve sempre prima sentire il medico che ha fatto la prescrizione. L'applicabilità del principio della sostituzione automatica è tuttavia rimessa alla scelta dei singoli Stati Membri; perciò, la normativa italiana può differire da quella di altri Stati dell'Unione.

Al di là delle politiche e delle normative che disciplinano l'accesso ai farmaci, anche in questo caso, **è importante promuovere e incentivare il dialogo medico-paziente, rendendo dunque la persona pienamente coinvolta nelle scelte terapeutiche che la riguardano.** Affinché tale dialogo sia davvero efficace, è tuttavia importante e necessario che il paziente sia realmente informato e, dunque, consapevole.

Riferimenti ai principali documenti



- Questions and Answers on biosimilar medicines, EMA/837805/2011, 27 settembre 2012
- Primo Position Paper AIFA, 28 maggio 2013
- Adozione del Secondo Position Paper sui farmaci biosimilari (Determina n. DG/629/2018)
- Secondo Position Paper AIFA sui Farmaci Biosimilari, AIFA, 27 marzo 2018
- Biosimilar in the UE, Information Guide for Healthcare Professionals
- Prepared Jointly by the European Medicines Agency and the European Commission, 2 ottobre 2019
- Statement on the scientific rationale supporting interchangeability of biosimilar medicines in the UE, 19 settembre 2022, EMA/627319/2022

Partecipazione attiva e consapevole alle scelte terapeutiche: il ruolo di operatori sanitari, persone con SM o patologie correlate e Associazioni di pazienti

Come si è detto più volte in queste pagine, il dialogo tra operatori sanitari e pazienti e un'informazione chiara e completa sulle terapie – e più in generale su qualunque altra questione che riguarda il percorso di cura e assistenza – sono cruciali per una effettiva e piena partecipazione delle persone con sclerosi multipla o patologie correlate ai processi di scelta che le riguardano. Soprattutto, quando si affrontano temi complessi, tecnici e che spesso possono suscitare ansia, paura o diffidenza, come nel caso – appunto – delle terapie farmacologiche.

Perché il dialogo e la relazione funzionino e siano efficaci nell'accrescere la consapevolezza della persona con SM o patologie correlate, è fondamentale che ognuno – in base alle proprie competenze – svolga un ruolo attivo.

17

La persona con sclerosi multipla o con patologie correlate

Per superare diffidenze e dubbi sul tema dei farmaci equivalenti e biosimilari, come già detto, è fondamentale che ciascuno degli operatori sanitari coinvolti nella presa in carico relativa al percorso terapeutico del paziente, fornisca tutte le informazioni necessarie ad una piena consapevolezza verso la terapia medicinale che si sta per intraprendere. Ciò è tanto più vero ed importante, soprattutto nel caso in cui vi sia già una terapia in corso e il neurologo valuti l'opportunità di una sostituzione del farmaco brandizzato con un farmaco biosimilare. In queste situazioni, infatti, **è fondamentale mettere in atto una reale collaborazione tra tutti i membri dell'équipe interdisciplinare, al fine di favorire una comunicazione efficace, coerente e chiara a tutti i livelli.**

Ovviamente, se da un lato vi è una “responsabilità informativa” a carico degli operatori sanitari, ognuno per le proprie competenze e secondo il proprio ruolo, dall'altro è altrettanto necessario che anche le persone con SM o patologie cor-

relate – e più in generale tutti i pazienti – abbiano un atteggiamento proattivo, soprattutto riguardo al diritto a un'informazione corretta, completa e tempestiva in merito alle scelte cliniche, terapeutiche e assistenziali che le riguardano. In altre parole, non si deve avere il timore di porre domande, di chiedere spiegazioni e maggiori informazioni riguardo ogni scelta che viene presentata, in particolare quando si tratta di una scelta terapeutica. **Un ruolo attivo dei pazienti accresce il senso di consapevolezza e rappresenta altresì uno stimolo concreto al miglioramento dei modelli di presa in carico attualmente in uso.**

Il neurologo del Centro SM

Il neurologo del Centro SM, in qualità di medico prescrittore che accompagna il paziente nell'avvio o nel cambio di una terapia, riveste un ruolo importantissimo nel garantire al contempo la migliore terapia per la singola persona e l'ottimizzazione delle risorse disponibili nell'ambito del Servizio Sanitario Nazionale. Egli, infatti, svolge l'importante ruolo di rendere consapevole e attivamente partecipe il paziente delle motivazioni cliniche e non che orientano una certa scelta terapeutica.

18

Il neurologo è dunque l'operatore sanitario al quale è possibile rivolgere domande, dubbi e perplessità al fine di trovare risposte, ma anche di discutere insieme – nei limiti del possibile e nel rispetto delle competenze e del ruolo di ciascuno – la scelta terapeutica non solo più efficace, ma anche con il minore impatto sulla qualità e lo stile di vita. Tale confronto, infatti, rappresenta una parte importante del concetto di personalizzazione della terapia.

L'infermiere del Centro SM

L'infermiere è l'operatore sanitario che più di tutti svolge un ruolo chiave nella relazione continua con i pazienti: sia durante il ricovero, sia durante le visite di follow up ambulatoriali o di somministrazione della terapia in day hospital. In tal senso, quindi, **l'infermiere del Centro SM è certamente la figura che per esperienza e professionalità può fare la differenza nel fornire informazioni, sostegno e rassicurazioni durante tutte le fasi del percorso terapeutico e, di conseguenza, anche nel processo di passaggio ad altro farmaco (c.d. switch terapeutico).**

Come sempre accade, molto dipende dall'organizzazione del Centro clinico, dal rapporto che si ha con il proprio neurologo o con l'infermiere di riferimento. Certamente, però, l'infermiere può essere un punto di riferimento importante, la persona cui chiedere quelle informazioni che non sono emerse durante il colloquio con il neurologo, o semplicemente cui rivolgersi per ricevere quelle rassicurazioni che spesso servono per intraprendere la terapia con maggiore fiducia.

Il farmacista ospedaliero

In base all'organizzazione del Centro clinico rispetto al ritiro dei farmaci autosomministrabili (es. interferoni, farmaci orali, etc.), il farmacista ospedaliero può svolgere un ruolo importante **nel fornire informazioni sul medicinale che lo stesso consegna al paziente**. Le sue competenze, infatti, lo rendono l'operatore che meglio può – e dovrebbe – fornire chiarimenti e risposte ai dubbi e alle domande dei pazienti, ancor di più nel caso dei farmaci equivalenti e biosimilari. Insomma, come già accade per i farmacisti che ci accolgono nelle loro farmacie private sul territorio, anche il farmacista ospedaliero può e deve diventare un punto di riferimento importante per ricevere informazioni sui medicinali. **Ovviamente, come indicato dallo specifico Position Paper di AIFA sui biosimilari, egli non può operare la sostituzione automatica di un farmaco "originale", con un biosimilare, senza aver prima consultato lo specialista che ha effettuato la prescrizione oppure senza che lo specialista abbia deciso la sostituzione del prodotto.**

19

Il medico di medicina generale

Nella presa in carico della sclerosi multipla e delle patologie correlate, il medico di medicina generale è la figura che, molto spesso, gestisce la prescrizione – e monitora l'assunzione – di diversi farmaci sintomatici. Come visto nel corso di queste pagine, molti dei prodotti originator, sono stati affiancati, nel tempo, da uno o più medicinali equivalenti: **anche in questo caso, dunque, è compito del medico di base agire un importante ruolo di informazione, rassicurazione e sensibilizzazione rispetto all'uso di prodotti equivalenti.**

D'altro canto, è la stessa persona con SM o patologie correlate che può svolgere un ruolo attivo nel chiedere informazioni rispetto alle questioni su cui nutre dubbi

o perplessità e, nel caso specifico, per esempio, sui farmaci equivalenti che molto spesso sostituiscono automaticamente – salva diversa indicazione del curante – molti farmaci sintomatici. Ancora una volta, quindi, alla responsabilità del medico di informare, deve affiancarsi una corresponsabilità del paziente nel volersi informare: fare domande, chiedere spiegazioni o approfondimenti è utile ad aumentare il nostro senso di competenza nei confronti di cosa accade.

In un contesto – quello dei medicinali equivalenti e biosimilari – in cui occorre fare ancora molto in termini di corretta informazione, oltre al paziente – in questo caso la persona con SM o con patologie correlate – anche l'Associazione di pazienti può svolgere un ruolo attivo.

AIMS

20

AIMS è l'unica associazione in Italia che opera a 360 gradi sulla sclerosi multipla e che da sempre si impegna per garantire a tutte le persone con SM e patologie correlate e ai loro familiari, informazioni chiare e complete e sempre aggiornate sulla malattia e sui temi ad essa correlati. Inoltre, nell'ambito delle tante e diverse attività che l'Associazione insieme alla sua Fondazione realizza quotidianamente al fine di dare risposte concrete ai bisogni delle persone, particolare importanza riveste – con riferimento a questo specifico ambito – l'impegno nel rappresentare e difendere i diritti attraverso la realizzazione dell'Agenda 2025. Un documento programmatico che può essere definito “corale”, in quanto frutto dell'ampia consultazione dei diversi stakeholder di riferimento, primi fra tutti, proprio le persone con SM e patologie correlate.

L'Agenda e il ruolo di AISM nel promuovere e stimolare l'impegno concreto di tutti gli attori coinvolti nel sistema di presa in carico e non solo, assume in questo contesto particolare valore: i nodi che più volte sono stati citati in queste pagine (sostenibilità economica, reinvestimento, formazione degli operatori, informazione, empowerment ed engagement dei pazienti nei processi decisionali ed attuativi che gli riguardano direttamente), con specifico riguardo ai farmaci equivalenti e biosimilari corrispondono a precisi punti contenuti nell'Agenda della SM e delle patologie correlate 2025. Segno che l'Associazione oggi rappresenta il motore propulsore di un cambiamento condiviso con Istituzioni, operatori sanitari e persone, che si potrà realizzare solo con l'effettivo e responsabile apporto di tutti.

In questo senso, dunque, **il ruolo di AISM è ancora una volta quello di fare formazione/informazione su un tema poco approfondito – soprattutto con riferimento alla sclerosi multipla e alle patologie correlate – con l’obiettivo preciso di offrire agli operatori strumenti utili e concreti per affrontare tematiche complesse, come questa dei farmaci equivalenti e biosimilari, con i propri pazienti e, alle persone, un primo pacchetto di informazioni chiare e complete sull’argomento.**

Accompagnare i diversi attori coinvolti in un processo di dialogo continuo, orientato allo scambio e a un’informazione trasparente atta a creare consapevolezza e coinvolgimento, è infatti un ruolo imprescindibile dell’Associazione di pazienti, unitamente al costante monitoraggio delle politiche, con una funzione di sentinella a difesa dei diritti delle persone con SM e patologie correlate.

Tutte le persone con sclerosi multipla o patologie correlate possono quindi rivolgersi ad AISM per ricevere informazioni sulla malattia e sui temi a essa connessi e, nel caso specifico, sui farmaci equivalenti e biosimilari. Non solo, possono segnalare eventuali problematiche di accesso alle terapie e altre criticità legate alla presa in carico. AISM può e vuole essere un punto di riferimento concreto per le persone.

Le persone con SM e patologie correlate possono continuar a far vivere l’Agenda 2025 nell’ambito della consultazione #milleazionioltrelasm (www.agendaaism.it) in quanto vi sono sempre nuove sfide e azioni necessarie per cambiare la realtà della sclerosi multipla e patologie correlate.

La farmacovigilanza

L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) definisce la farmacovigilanza come la scienza che racchiude l'insieme delle attività finalizzate all'identificazione, valutazione, comprensione e prevenzione degli eventi avversi, o di qualsiasi problema correlato all'uso dei medicinali. L'obiettivo è dunque quello di assicurare che i benefici generati dall'utilizzo di un medicinale siano sempre superiori ai rischi.

Il concetto di rischio è intrinseco all'idea stessa di farmaco: nessun prodotto medicinale ne è esente. Per questo è necessario sorvegliare costantemente il profilo di tollerabilità dei prodotti presenti sul mercato.

Secondo la più recente definizione adottata dalla Comunità Europea, si dice reazione avversa una reazione nociva e non voluta conseguente all'utilizzo di un farmaco, incluse le reazioni scatenate da sovradosaggio, uso improprio, abuso, errori medici e, infine, all'uso non conforme alle condizioni autorizzate dagli enti preposti, rispetto alla patologia, alla popolazione o alla posologia (uso off-label). Rientra nella definizione di reazione avversa anche l'esposizione per motivi professionali.

22

La normativa europea in materia è stata modificata dal Regolamento UE 1235/2010, reso effettivamente esecutivo il 2 luglio 2012, e dalla Direttiva 2010/84/UE, con la quale si chiede a operatori sanitari e cittadini di essere proattivi, segnalando qualsiasi sospetta reazione avversa.

Anche AIFA sostiene e promuove programmi e studi di farmacovigilanza attiva, per aumentare le conoscenze sui singoli medicinali e definire sempre meglio i profili di sicurezza d'uso per migliorare le modalità di utilizzo, stabilendo un profilo di sicurezza sempre più corrispondente alla reale pratica clinica (anche attraverso una più precisa e chiara descrizione caratteristiche dei pazienti in trattamento).

Oltre che dalle segnalazioni dirette di sospette reazioni avverse, i dati sulla sicurezza dei farmaci sono altresì ricavabili da fonti diverse come, per esempio: studi clinici, letteratura scientifica, rapporti inviati dalle industrie farmaceutiche.

In caso di sospetta reazione avversa, sono tuttavia previste specifiche procedure di segnalazione agli Enti competenti. In particolare, è possibile:

- compilare la scheda di segnalazione e inviarla via e-mail al Responsabile di farmacovigilanza della propria struttura di appartenenza, oppure al Titolare dell'Autorizzazione all'immissione in commercio (AIC) del medicinale che si sospetta abbia causato la reazione avversa;
- direttamente online, sul sito AIFA (<https://servizioonline.aifa.gov.it/schedasegnalazioni/#/>).

È importante ricordare che ogni cittadino – e quindi anche le persone con sclerosi multipla o patologie correlate e i loro familiari – possono diventare parte attiva nei processi di **farmacovigilanza, attraverso la segnalazione – possibile direttamente sul sito di AIFA – di eventuali reazioni avverse**. Il potenziamento del ruolo dei pazienti, dei familiari e della stessa Associazione di rappresentanza nei programmi e nelle attività di farmacovigilanza è anche una delle priorità dell'Agenda della SM e delle patologie correlate 2025 (Punto 1.3 lett n), che si inserisce nella più ampia promozione di un coinvolgimento attivo e consapevole delle stesse persone.

23

Obiettivi fondamentali della farmacovigilanza



- Individuare il più velocemente possibile, nuove reazioni avverse causate da farmaci e vaccini
- Ampliare le informazioni su reazioni avverse sospette o già note
- Identificare eventuali fattori di rischio predisponenti la comparsa di sospette reazioni avverse tra cui, per esempio, età, sesso, dosaggio, patologie concomitanti e interazioni farmacologiche
- Confrontare i profili di sicurezza di farmaci appartenenti alla stessa categoria terapeutica e valutare i vantaggi di un farmaco rispetto ad altri trattamenti disponibili per la stessa patologia
- Comunicare con attenzione tali informazioni di sicurezza a tutti gli operatori sanitari per migliorare la pratica clinica.

Glossario

Classi di rimborsabilità: sono le fasce che indicano la competenza dei costi dei farmaci e l'ambito di prescrizione. Si distingue tra: classe A, che comprende i farmaci essenziali e quelli per le malattie croniche, interamente rimborsati dal SSN (salvo limitazioni vincolanti previste da specifiche note AIFA), distribuiti attraverso le farmacie territoriali private o le strutture sanitarie pubbliche; classe H, in cui sono inseriti tutti i farmaci che possono essere utilizzati solo in ospedale o distribuiti dalle strutture sanitarie; classe C, in cui troviamo tutti i farmaci che sono a totale carico della persona. In questa fascia vige comunque una distinzione tra i farmaci che sono soggetti ad obbligo di prescrizione medica e quelli c.d. da banco, che non necessitano della ricetta del medico.

Intercambiabilità: Secondo la definizione dell'OMS l'intercambiabilità riguarda: "un prodotto che si prevede abbia lo stesso effetto clinico di un prodotto comparatore e possa essere sostituito ad esso nella pratica clinica" (Ref: WHO Technical Report Series, No. 937, 2006). Cioè riguarda la possibilità di cambiare un medicinale equivalente e biosimilare con un altro che si prevede abbia il medesimo effetto clinico. Ciò può significare sostituire un medicinale di riferimento con un medicinale biosimilare (o viceversa) o sostituire il medicinale biosimilare con un altro medicinale biosimilare.

Multiswitch: vari passaggi da biosimilare a biosimilare economicamente più conveniente che sarebbe la conseguenza di una eventuale sostituibilità automatica. In questo contesto sarebbe altamente

probabile l'insorgenza di fenomeni secondari legati alla immunogenicità inducibile da proteine eterologhe che, come è noto, possono insorgere anche a lunga distanza dall'inizio del trattamento.

Negoziazione: processo che vede coinvolta AIFA e le aziende farmaceutiche ai fini della valutazione della rimborsabilità e del prezzo dei medicinali, disciplinata da un particolare decreto del Ministero della Salute, che definisce inoltre la documentazione e gli elementi informativi che il richiedente deve fornire.

Non sostituibilità: dicitura che il medico può decidere di utilizzare (fatte le sue considerazioni cliniche) sulla ricetta per fare in modo che un farmaco non venga sostituito con un farmaco equivalente. Per approfondimenti https://www.aifa.gov.it/sites/default/files/vers_stampabile_precisazioni_prescrizioni.pdf

Note AIFA: sono uno strumento che definisce le indicazioni terapeutiche per le quali un determinato farmaco è rimborsabile a carico del Servizio Sanitario Nazionale. Le note sono soggette ad aggiornamenti periodici. Alcune di queste riguardano specifici farmaci impiegati per il trattamento della SM (Nota 4, Nota 65, Nota 75, Nota 86).

Rimborsabilità: si riferisce alla possibilità di ottenere un farmaco gratuitamente, a carico del Servizio Sanitario Nazionale, salvo il pagamento di una quota minoritaria mediante il c.d. ticket. Nella procedura di valutazione per la rimborsabilità vengono analizzati i costi, i benefici e l'efficacia del farmaco, sulla

base delle documentazioni sottomesse dalle aziende farmaceutiche a supporto della richiesta di rimborsabilità e prezzo dei medicinali.

Sostenibilità economica: poter utilizzare farmaci diversi non è una scelta che va a discapito dell'efficacia farmacologica, ma va ad integrare il concetto di sostenibilità economica, ove la differenza di costo tra i due farmaci viene reinvestita in altri settori come per esempio la ricerca scientifica, il sostegno o la creazione di nuovi servizi dedicati alle persone con quella determinata patologia.

Sostituibilità: fa riferimento alla pratica di sostituire un medicinale con altro medicinale (bioequivalente con il medicinale di riferimento, spesso più economico per il SSN o per il paziente, che abbia la stessa composizione qualitativa

e quantitativa delle sostanze attive, la stessa forma farmaceutica e via di somministrazione.

Sostituibilità automatica: la pratica per cui i farmacisti hanno la facoltà, oppure sono tenuti, conformemente a norme nazionali o locali, a dispensare, al posto del medicinale prescritto, un farmaco equivalente e intercambiabile senza dover consultare il medico prescrittore (vale per i farmaci definiti equivalenti).

Switch: il medico prescrittore decide di passare da un medicinale a un altro con il medesimo scopo terapeutico; in particolare lo switch può avvenire con un altro principio attivo appartenente o meno alla stessa classe farmacologica, oppure un originator con un equivalente, o anche tra due equivalenti dello stesso originator.

Bibliografia e sitografia

Position Paper sui farmaci biosimilari della Società Italiana di Farmacia Ospedaliera e dei Servizi Farmaceutici delle Aziende Sanitarie, SIFO, Edizioni il Campano, ottobre 2015

SIMG: “La prescrizione dei farmaci generici aumenta nei ‘nuovi’ pazienti il ritorno all’originator solo in casi rari”, comunicato stampa 28 Novembre 2019, 36° Congresso Nazionale SIMG “Progetti e Strumenti per la Medicina Generale del Futuro

Parere sulla terapia con Copaxone, 24 giugno 2018 Società Italiana di Neurologia e Gruppo di studio della Sin sulla Sclerosi Multipla

Parere sulla terapia con Copaxone e Copemyl nella Sclerosi Multipla, 8 gennaio 2018, Società Italiana di Neurologia e Gruppo di studio della Sin sulla Sclerosi Multipla

Il farmaco equivalente per il paziente: giudizi e percezione di efficacia

Tecla Mastronuzzi, Davide Ficco, Ignazio Grattagliano, Rivista Società Italiana di Medicina Generale n. 1 • vol. 28 • 2021

La gestione dello switch tra medicinali biologici similari

Guida informativa e di comunicazione per infermieri European Specialist Nurses Organization, Versione 1.1 - 9 maggio 2019

Questions and Answers on biosimilar medicines, EMA/837805/2011, 27 settembre 2012

Primo position paper AIFA, 28 maggio 2013

26 *Adozione del Secondo Position Paper sui farmaci biosimilari. (Determina n. DG/629/2018). (GU Serie Generale n.104 del 07-05-2018)*

Secondo Position Paper AIFA sui Farmaci Biosimilari, AIFA, 27 marzo 2018

Biosimilar in the EU, Information guide for healthcare professionals

Prepared jointly by the European Medicines Agency and the European Commission, 2 ottobre 2019

Statement on the scientific rationale supporting interchangeability of biosimilar medicines in the EU, 19 September 2022, EMA/627319/2022

www.aism.it

www.aifa.it

www.ema.europa.eu/en

www.salute.gov.it

<https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1728062/nota-65.pdf>

<https://www.aifa.gov.it/nota-04>

<https://www.aifa.gov.it/nota-75>

<https://www.aifa.gov.it/nota-87>

<https://www.aifa.gov.it/nota-87>

Con il contributo incondizionato di

SANDOZ