

ANNO 2019 / SUPPLEMENTO 2

# CLINICO ECONOMICS

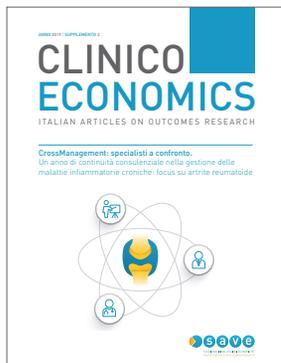
ITALIAN ARTICLES ON OUTCOMES RESEARCH

## CrossManagement: specialisti a confronto.

Un anno di continuità consulenziale nella gestione delle malattie infiammatorie croniche: focus su artrite reumatoide



CENTRO DI RICERCA | STUDI ANALISI VALUTAZIONI ECONOMICHE  
Health Economics & Outcomes Research



ClinicoEconomics è una rivista peer-reviewed di farmacoeconomia e di outcomes research sulle conseguenze economiche e di politica sanitaria di dispositivi medici e strategie farmacologiche. Obiettivo della Rivista è quello di pubblicare in modo rapido e conciso lavori sull'impatto clinico ed economico in tutte le principali aree terapeutiche, valutazioni in tema di sicurezza, di efficacia nella pratica clinica, di costo-efficacia, di costo-utilità e di costo-beneficio nell'uso sostenibile dei farmaci e dei dispositivi medici.

[www.clinicoeconomics.eu](http://www.clinicoeconomics.eu)

#### Direttore Responsabile

Giorgio L. Colombo

#### Project Assistants

Ersilia Miglioli  
M. Chiara Valentino

#### Editorial Board

Alberto Aronica  
Giacomo M. Bruno  
Mauro Caruggi  
Davide Croce  
Mauro De Rosa  
Sergio Di Matteo  
Franco Maggiolo

Maurizio Manto  
Chiara Ottolini  
Martino Recchia  
Edgardo Somigliana  
Enrico Torre  
Pierluigi Viale

#### Progetto grafico e impaginazione

newattitude comunicazione



CENTRO DI RICERCA | STUDI ANALISI VALUTAZIONI ECONOMICHE  
Health Economics & Outcomes Research

[www.savestudi.it](http://www.savestudi.it)

© S.A.V.E. S.r.l. 2019

Volume Supplemento 2/2019 alla Pubblicazione peer-reviewed open access

**ClinicoEconomics Italian Articles on Outcomes Research (Print ISSN 2282-8087; Online ISSN 2282-8095) è una rivista annuale pubblicata da S.A.V.E. Studi Analisi Valutazioni Economiche S.r.l. via G. Previati 74, 20149 Milano, Italia - [www.clinicoeconomics.info](http://www.clinicoeconomics.info)**

Registrazione del Tribunale di Milano n. 368 del 14/07/2011

Tutti i diritti sono riservati, compresi quelli di traduzione in altre lingue.

Nessuna parte di questa pubblicazione potrà essere riprodotta o trasmessa in qualsiasi forma o per mezzo di apparecchiature elettroniche o meccaniche, compresi la fotocopiatura, registrazione o sistemi di archiviazione di informazioni, senza il permesso scritto da parte di S.A.V.E. S.r.l.

**Nota dell'Editore:** nonostante la grande cura posta nel compilare e controllare il contenuto di questa pubblicazione, l'Editore non sarà tenuto responsabile di ogni eventuale utilizzo di questa pubblicazione nonché di eventuali errori, omissioni od inesattezze nella stessa.



This is an Open Access article which permits unrestricted non commercial use, provided the original work is properly cited.

# Indice

<b>INTRODUZIONE</b>	<b>3</b>
» MALATTIE INFIAMMATORIE CRONICHE: FOCUS SULL'ARTRITE REUMATOIDE	3
» RAZIONALE DEL PROGETTO CROSSMANAGEMENT	3
<b>FARMACOLOGIA CLINICA   Prof. Corrado Blandizzi</b>	<b>4</b>
» FARMACI BIOTECNOLOGICI ORIGINATORI E BIOSIMILARI: ASPETTI REGOLATORI E CLINICI	4
Definizioni e origine	4
» FARMACI BIOTECNOLOGICI ORIGINATORI: RAZIONALE TERAPEUTICO E CENNI SUL PROCESSO DI PRODUZIONE	5
Dalla ricerca scientifica all'idea di un farmaco biotecnologico per la cura delle malattie reumatiche	5
Tecnologia per la produzione di un anticorpo monoclonale	6
Farmaci biotecnologici originatori: aspetti regolatori	7
» FARMACI BIOTECNOLOGICI: ASPETTI CRITICI	8
Cambiamenti del processo di produzione e verifica della "consistency"	8
Cenni sull'immunogenicità dei farmaci biotecnologici	10
» FARMACI BIOSIMILARI: DEFINIZIONE E MODALITÀ DI SVILUPPO	10
Farmaci biosimilari: definizione regolatoria, European Medicine Agency (EMA)	10
» BIOSIMILARI: CRITICITÀ	11
Aspetti critici specifici	11
» BIBLIOGRAFIA	16
<b>ASPETTI DI ORGANIZZAZIONE E GESTIONE SANITARIA   Prof. Davide Croce</b>	<b>18</b>
» INQUADRAMENTO E TREND DEL SISTEMA	18
Impatto della crisi economica	19
Stanziamiento di fondi e riduzione del personale impiegato nel servizio	20
Focus sulla reumatologia: stima del numero di reumatologi in servizio in Italia	21
» IL PROBLEMA DELLA CRONICITÀ	22
Trend epidemiologico: invecchiamento della popolazione	22
Quali strategie percorribili?	22
» LA CLINICAL GOVERNANCE COME STRUMENTO DI MONITORAGGIO DELL'APPROPRIATEZZA NELLA FILIERA DEL FARMACO: LEADERSHIP E MANAGEMENT IN SANITÀ	23
» INTRODUZIONE AL CONCETTO DI PERFORMANCE ECONOMICA, ORGANIZZATIVA E DI PROCESSO	23
» CONCETTO DI EFFICIENZA DEL FARMACO	24
» BIBLIOGRAFIA	25
<b>ASPETTI FARMACOECONOMICI E DI GOVERNO DELLA SPESA FARMACEUTICA   Prof. Giorgio L. Colombo</b>	<b>26</b>
» LA POLITICA DELLA SALUTE E I MUTAMENTI IN ATTO NEL GOVERNO DELLA SPESA FARMACEUTICA	26

» HEALTH TECHNOLOGY ASSESSMENT (HTA): CONCETTI GENERALI	26
Studi di costo della malattia: malattie reumatiche	27
QALY e valutazione economica	28
» APPROPRIATEZZA PRESCRITTIVA	29
» IMPIEGO DI FARMACI CON BREVETTO SCADUTO (EQUIVALENTI E BIOSIMILARI)	29
Biosimilari e posizione Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA): secondo position paper	30
Lo switch: criticità	31
» ADOZIONE DI PERCORSI DIAGNOSTICO TERAPEUTICI ASSISTENZIALI (PDTA)	31
» LA FARMACOSOSTENIBILITÀ: NON CONSIDERARE IL SOLO COSTO DEL FARMACO	32
» BIBLIOGRAFIA	33
<b>ASPETTI LEGALI IN SANITÀ</b>   <i>Prof.ssa Patrizia Comite/ Avv. Glauco Gasperini</i>	<b>34</b>
» DEFINIZIONE DI LINEE GUIDA E BUONA PRATICA CLINICA	34
Linee guida	34
Buona pratica clinica	35
» LA RELAZIONE DI CURA CON IL PAZIENTE	35
» RESPONSABILITÀ GIURIDICA DELL'ESERCENTE ALLA PROFESSIONE SANITARIA	36
Responsabilità civile	36
Responsabilità penale	36
Responsabilità di equipe	38
» CONTINUITÀ TERAPEUTICA	39
Come si realizza la continuità terapeutica?	39
Appropriatezza prescrittiva	40
Sostituibilità automatica: aspetti giurisprudenziali e normativi	40
» DIRITTI DEI PAZIENTI	41
L'informazione è declinazione del diritto all'autodeterminazione e assume rilevanza autonoma	41
Contenuti dell'informazione	42
Diritto di rifiutare accertamenti diagnostici e trattamenti terapeutici (legge 219 del 2017)	43
» RUOLO DEI POSITION PAPER E DELLE LINEE GUIDA	43
Posizione European Medicine Agency (EMA)	43
Posizione Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA)	44
Schede di prescrizione del farmaco: quali sono le iniziative regionali assunte	45
» GERARCHIA DEL RISCHIO	46
Un caso pratico di responsabilità medica	47
<b>CONCLUSIONI</b>	<b>49</b>
» TAKE HOME MESSAGES	49

# Introduzione

## MALATTIE INFIAMMATORIE CRONICHE: FOCUS SULL'ARTRITE REUMATOIDE

L'artrite reumatoide è una malattia autoimmune, cronica e progressiva, caratterizzata da infiammazione, dolore, rigidità articolare e danni a cartilagine e osso che comportano una disabilità progressiva. La malattia ha una prevalenza maggiore tra le donne e circa due terzi dei pazienti si collocano in una fascia di età compatibile con la piena attività lavorativa. Alla patologia si possono associare affaticamento e depressione, con importanti conseguenze sul benessere psicosociale del paziente, nonché complicanze sistemiche, come comorbidità cardiovascolari, che ne possono mettere a rischio la stessa sopravvivenza. Tenere sotto controllo i livelli di infiammazione è importante anche per diminuire le numerose altre patologie che si aggiungono al quadro già complesso della malattia reumatica. L'introduzione dei farmaci biologici in terapia ha consentito una nuova frontiera terapeutica, in particolare per i pazienti che non rispondono alle terapie tradizionali o che non le tollerano. I farmaci biologici disponibili, infatti, possono consentire un buon grado di remissione della malattia in quanto agiscono interferendo direttamente con il meccanismo infiammatorio alla base della patologia autoimmune, bloccando l'azione di specifici mediatori dei processi infiammatori che svolgono un ruolo importante nell'automantenimento della malattia (TNF, IL-1).

A causa della complessità dei processi di sviluppo e produzione, questi farmaci sono gravati da costi particolarmente onerosi per il Servizio Sanitario Nazionale, per il quale la corretta allocazione delle risorse terapeutiche ed economiche rappresenta una sfida costante e una stringente esigenza, da cui scaturisce la necessità di conciliare le esigenze di contenimento della spesa sanitaria con i diritti alla salute di tutti i pazienti. L'ingresso in commercio dei farmaci biosimilari, se da un lato è stato visto quale uno strumento in grado di

ampliare l'accesso ai farmaci biologici contribuendo al tempo stesso alla sostenibilità finanziaria del sistema sanitario, dall'altro ha suscitato accesi dibattiti presso la comunità scientifica e politico-economico-sanitaria in particolare in merito ai profili di sicurezza ed efficacia dei biosimilari e di comparabilità/sostituibilità con i farmaci originatori di riferimento. Tale quadro ha interessato trasversalmente varie discipline e figure professionali in ambito sanitario, comportando implicazioni a livello clinico/terapeutico, organizzativo-gestionale, economico e legale.

## RAZIONALE DEL PROGETTO CROSSMANAGEMENT

Per affrontare le nuove sfide nella gestione dei pazienti con malattie infiammatorie croniche è fondamentale approfondire la conoscenza sui farmaci biologici e biosimilari ed acquisire competenze farmacoeconomiche e manageriali.

La gestione ottimale dei pazienti con artrite reumatoide rende infatti necessario per lo specialista:

- » acquisire competenze farmacoeconomiche e manageriali;
- » essere in grado di dialogare con i decisori di spesa di riferimento;
- » porsi al centro del processo diagnostico-terapeutico, per indirizzare e coordinare le diverse fasi dell'assistenza;
- » possedere gli strumenti per la gestione del rischio clinico.

Il progetto CrossManagement si propone di rispondere a questi bisogni, mettendo a disposizione la competenza degli esperti coinvolti nel board scientifico per l'approfondimento di aspetti di rilevanza in disparati campi e supportando gli specialisti a cui si rivolge grazie ad attività formativa caratterizzata da forte interattività.

La composizione multidisciplinare del board, composto da un farmacologo clinico, un esperto di management sanitario, un farmacoeconomista e due legali esperti sugli aspetti legislativi in ambito Sanità, si propone di offrire un apporto formativo di rilievo e di ampio respiro.

# Farmacologia clinica

Prof. Corrado Blandizzi | Sezione di Farmacologia e Farmacovigilanza, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Pisa

## FARMACI BIOTECNOLOGICI ORIGINATORI E BIOSIMILARI: ASPETTI CLINICI E REGOLATORI

Per affrontare al meglio la tematica oggetto di approfondimento del progetto, è bene partire dalla definizione delle differenze e analogie fra farmaco biologico e biotecnologico, per passare poi a considerare quella di farmaco originatore e biosimilare, ponendo l'accento sugli aspetti comuni e su quelli che li contraddistinguono.

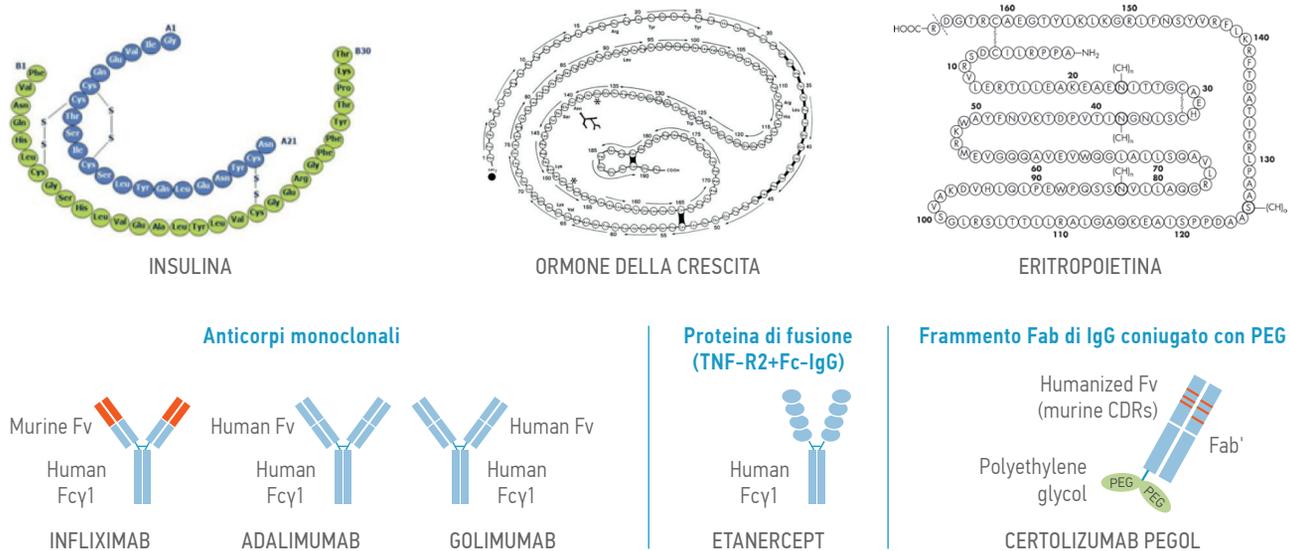
### DEFINIZIONI E ORIGINE

Farmaci biologici e biotecnologici non sono necessariamente la stessa cosa, poiché di fatto i farmaci biotecnologici costituiscono un sottoinsieme dei farmaci biologici. Rispetto a quelli che sono stati considerati classicamente farmaci, ovvero molecole ottenute per sintesi chimica di piccola dimensione, dette *small molecules*, i farmaci biologici/biotecnologici presentano aspetti comuni e altri tipici e distintivi. Farmaci biologici e biotecnologici condividono il fatto di essere caratterizzati da strutture chimiche complesse, quasi sempre di natura proteica, che agiscono in senso farmacologico e quindi adottabili come agenti terapeutici. La complessità di queste strutture fa sì che esse non possano essere ottenute per sintesi chimica, ma solo per mezzo di sistemi cellulari in grado di produrre tali proteine e renderle funzionali.<sup>1</sup> Come tali i farmaci biologici e biotecnologici possono essere sintetizzati da sistemi cellulari viventi, dove questo termine acquista un senso molto ampio, spaziando dal sangue prelevato dall'uomo a molecole prelevate da organi umani o animali post mortem, ma anche e soprattutto a linee cellulari coltivate in vitro. In questo contesto nasce la differenza fra farmaco biologico in senso stretto e farmaco biotecnologico. Il farmaco biologico è ottenuto

per estrazione da tessuti o da sangue (ne sono tipici esempi l'eparina che non è una struttura proteica, bensì un polisaccaride complesso, e l'insulina che per anni è stata ricavata da pancreas bovino/suino, per poi essere ottenuta da colture batteriche in grado di produrre insulina umana ricombinante). I farmaci biotecnologici, rispetto ai biologici, sono ottenuti per mezzo di una biosintesi compiuta da linee cellulari umane o di cellule di mammifero, fungo o batterio, previamente sottoposte a processi di ingegneria genetica, con inserimento di un segmento di DNA successivamente traslato in RNA messaggero, fino ad ottenere la proteina farmacologicamente attiva di interesse. In tal senso in farmacologia, e quindi in terapia clinica, si è assistito a un processo evolutivo notevole a livello di classi di molecole utilizzabili come farmaci. Per comprendere il senso di questo progresso è utile fare riferimento alla semplicità di struttura di uno dei primi farmaci in assoluto ad essere stato brevettato a fine 800, quale l'acido acetilsalicilico (Aspirina®, 180 Dalton, zero aminoacidi), dal quale si è partiti per arrivare ai successivi processi di sintesi via via più complessi, fino ad ottenere una prima generazione di farmaci biotecnologici già dotati di discreta complessità, ma ancora di modeste dimensioni, come l'ormone della crescita (22.125 Dalton, 191 aminoacidi, proteina non-glicosilata), fino ad approdare alla seconda generazione di farmaci biotecnologici con gli anticorpi monoclonali attualmente in uso in terapia, di grosse dimensioni, costituiti da migliaia di aminoacidi e soggetti anche a modificazioni post-traslazionali quali il processo di glicosilazione (148.000 Dalton, 1.330 aminoacidi, proteina glicosilata).<sup>2</sup> In definitiva, possiamo dire che i farmaci biotecnologici differiscono tra loro per dimensione e complessità molecolare, processi di produzione e modalità di interazione con le cellule e le proteine dell'organismo umano. Per chiarire questo

**FIGURA 1**

Esempi di farmaci biotecnologici di prima e seconda generazione: differente complessità molecolare e biologica



Blandizzi C et al., Pharmacol Res 128, 306, 2018<sup>3</sup>

aspetto consideriamo alcuni esempi (**Figura 1**): per la prima generazione possiamo fare riferimento a farmaci come insulina, ormone della crescita ed eritropoietina, molecole piuttosto semplici, dalle quali si distinguono notevolmente per complessità i farmaci biotecnologici di seconda generazione, come gli anti-TNF, cinque biofarmaci di rilievo nella terapia delle malattie infiammatorie croniche immuno-mediate.

## FARMACI BIOTECNOLOGICI ORIGINATORI: RAZIONALE TERAPEUTICO E CENNI SUI PROCESSI DI PRODUZIONE

La ricerca biomedica di base, traslazionale e clinica, con il passare del tempo ha messo in evidenza fattori cellulari e molecolari, riconosciuti come bersagli terapeutici, che si sono dimostrati rilevanti per la patogenesi e progressione di determinate malattie, soprattutto in campo oncologico e delle malattie infiammatorie immuno-mediate. L'identificazione di questi fattori e l'impossibilità di agire su di questi con i farmaci di sintesi chimica, ha reso necessario lo sviluppo di molecole più complesse in grado di interagire e modulare o blocca-

re direttamente i bersagli molecolari di interesse grazie all'affinità di legame selettiva per tali fattori. Dallo studio dei processi alla base della malattia si è passati quindi alla biosintesi dei farmaci biotecnologici (originatori): nuove molecole proteiche farmacologicamente attive capaci di controllare la patologia.

## DALLA RICERCA SCIENTIFICA ALL'IDEA DI UN FARMACO BIOTECNOLOGICO PER LA CURA DELLE MALATTIE REUMATICHE

### Il paradigma del fattore di necrosi tumorale (TNF)

Il fattore di necrosi tumorale può essere adottato come paradigma per illustrare il processo di sviluppo del farmaco biotecnologico a partire dalla ricerca biomedica sulla patologia. Si tratta di un fattore molecolare identificato inizialmente in ambito oncologico, contesto da cui deriva il nome, che con il tempo si è dimostrata una importante citochina dotata di attività proinfiammatoria, coinvolta nella patogenesi e nella fisiopatologia della maggior parte delle malattie infiammatorie immuno-mediate.<sup>4</sup>

Considerando il caso delle malattie immuno-mediate, e in particolare quello dell'artrite reumatoide, il proces-

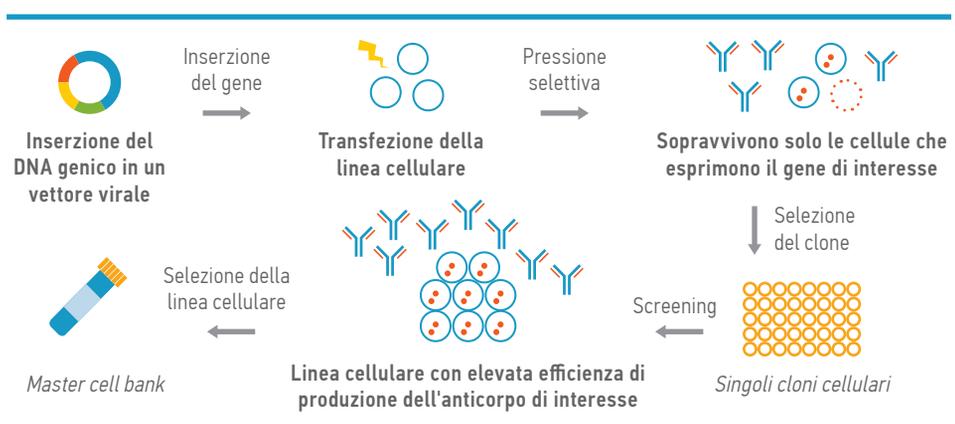
so che ha condotto allo sviluppo dei farmaci anti-TNF è partito dal riconoscimento del TNF come un fattore molecolare in grado, insieme ad altri, di indurre infiammazione e distruzione dei tessuti osteo-articolari. Successivamente alcuni autori hanno scoperto una correlazione tra i livelli intra-articolari di TNF e l'attività infiammatoria nell'artrite reumatoide. Questa dimostrazione ha consentito l'identificazione del TNF come fattore primario del processo infiammatorio articolare. Tale osservazione, condotta sull'uomo, ha trovato rispondenza in alcuni studi svolti grazie all'avanzamento delle conoscenze nel campo dell'ingegneria molecolare che ha consentito l'impiego di topi geneticamente modificati in grado di iperprodurre TNF umano. Questi studi hanno permesso di osservare che i topi geneticamente modificati sviluppavano in modo spontaneo una forma di artrite con caratteristiche molto simili a quelle dell'artrite reumatoide umana e soprattutto che il trattamento di questi topi con anticorpi in grado di neutralizzare il TNF riduceva l'attività infiammatoria della malattia. Dal complesso di queste evidenze scientifiche è nato il riconoscimento dell'importanza di sviluppare anticorpi monoclonali in grado di bloccare il TNF. Le prime evidenze dell'efficacia dell'anticorpo monoclonale anti-TNF infliximab nella terapia dell'artrite reumatoide risalgono ad esperimenti pubblicati nel 1989<sup>5</sup> con i quali si dimostrò che l'infliximab era in grado di bloccare la produzione di interleuchina 1(IL-1) da parte di cellule prelevate dalla sinovia infiammata del paziente con artrite reumatoide: tale risultato fu assunto come *proof*

*of concept*, ovvero come dimostrazione della rilevanza terapeutica del blocco del TNF. Dopo pochi anni fu pubblicato nel 1993 un primo studio clinico<sup>6</sup> che consentì di dimostrare l'azione terapeutica dell'infliximab in un gruppo ristretto di pazienti con artrite reumatoide. Sulla base di questi risultati venne poi condotto uno studio clinico randomizzato in doppio cieco verso placebo che consentì di ottenere la dimostrazione definitiva che il blocco del TNF per mezzo dell'infliximab era in grado di consentire la remissione dell'attività infiammatoria associata all'artrite reumatoide,<sup>7</sup> dando l'avvio alla nascita della classe dei farmaci anti-TNF.

### TECNOLOGIA PER LA PRODUZIONE DI UN ANTICORPO MONOCLONALE

Non è scopo specifico di questa relazione illustrare come avviene la produzione degli anticorpi monoclonali, tuttavia è utile farvi cenno per comprendere i meccanismi alla base della complessità di questi prodotti. Lo sviluppo dei farmaci biotecnologici prende avvio dall'isolamento di sequenze di DNA che codificano per la proteina di interesse, in questo caso un anticorpo monoclonale o una proteina di fusione. Il processo prevede l'inserimento di tali sequenze di DNA in un vettore virale in grado di portare la sequenza all'interno di cellule sottoposte alla manipolazione genetica, fino all'isolamento di una linea cellulare costituita da cellule identiche (cloni, da cui deriva il concetto di anticorpo monoclonale) che sono in grado di produrre l'anticorpo di interesse per la terapia. Si tratta di

**FIGURA 2**  
Tecnologia per la produzione di un anticorpo monoclonale



Ho et al., Pharm Bioprocess 1, 71, 2013;<sup>8</sup> Hai et al., Pharmaceuticals 6, 579, 2013<sup>9</sup>

una linea cellulare che riesce a produrre in modo stabile nel tempo la proteina terapeutica di interesse. Tale linea prende il nome di *master cell bank*<sup>8,9</sup> (Figura 2).

La *master cell bank*, sistema cellulare “madre”, rappresenta quindi la fonte primaria per la produzione del farmaco biotecnologico nella fase di sviluppo regolatorio e, successivamente, per la produzione su scala commerciale. Ciascun farmaco biotecnologico è prodotto a partire da un'unica *master cell bank* con caratteristiche uniche e irripetibili. La linea cellulare, una volta sviluppata e stabilizzata, deve essere mantenuta in condizioni iperprotette. Dalla *master cell bank* sono poi prelevate le aliquote per essere trasferite in impianti di produzione al fine di ottenere quantità industriali di biofarmaco. La produzione del biofarmaco a partire da una *master cell bank* avviene per mezzo della coltivazione su larga scala e successiva purificazione del biofarmaco di interesse. Le biotecnologie si sono quindi evolute per far sì che dalla *master cell bank* si potessero prelevare piccole aliquote per farle crescere in sospensione in grandi incubatori in presenza di specifiche condizioni e successivamente sottoporle a processi di purificazione ed estrazione. Sia durante la fase di crescita che di purificazione variazioni anche minime di alcuni fattori possono influenzare le proprietà della biomolecola finale. In particolare, i principali fattori coinvolti nella fase di crescita sono: il tempo, il pH, la temperatura, la composizione del mezzo di coltura, i livelli di ossigeno/accumulo di acido lattico, la frequenza. Anche la fase di estrazione/purificazione necessita di specifiche condizioni che consentano di prelevare il prodotto finale desiderato. Durante questa fase di purificazione fra i fattori da considerare rientrano: la rimozione del DNA e delle proteine della linea cellulare, la rimozione di detriti cellulari e aggregati, la concentrazione della proteina di interesse e la formulazione finale; queste procedure consentono di ottenere un prodotto non inquinato e somministrabile al paziente.<sup>10,11</sup>

Questo approfondimento in merito al processo produttivo non è finalizzato tanto ad illustrare la metodologia, quanto piuttosto a mettere in evidenza la differenza fra

farmaci classici di origine chimica e farmaci biotecnologici. Una caratteristica di base che contraddistingue in modo sostanziale il prodotto medicinale biotecnologico è il carattere di unicità. Se per sostanza biotecnologica consideriamo l'insieme della biomolecola farmacologicamente attiva e il processo di produzione specifico, per prodotto biotecnologico finale si intende un insieme complesso costituito da sostanza biotecnologica, formulazione e sistema di somministrazione. Ciascun prodotto biotecnologico è quindi reso “unico” dalla peculiarità della sostanza biotecnologica, dal processo di produzione e dal sistema di somministrazione. Nel caso del farmaco classico di sintesi chimica “il principio attivo è tutto”, è ciò che determina l'effetto: ne possiamo condizionare la cinetica, la formulazione, senza alterarne le caratteristiche base; nel caso dei farmaci biotecnologici invece parliamo di sostanza biotecnologica, che può essere concettualmente associata al principio attivo, ma è tale perché si ottiene per mezzo di un processo di biosintesi codificato da DNA e di uno specifico processo di produzione: se il processo cambia può cambiare la biomolecola e/o la sostanza biotecnologica. Sul prodotto finito incide poi il tipo di formulazione e la modalità di somministrazione. Quindi quando si parla dei medicinali biotecnologici è opportuno non pensare più al semplice concetto di principio attivo come fulcro, ma considerare come fondamentale il processo di produzione in ogni sua fase. Questo importante concetto si può sintetizzare con l'affermazione che in biotecnologia “il prodotto medicinale è il processo”.

## FARMACI BIOTECNOLOGICI ORIGINATORI

**Fase regolatoria (sviluppo preclinico e clinico, fase di sviluppo che precede l'autorizzazione all'impiego per la terapia nella pratica clinica)**

Affrontando il tema dello sviluppo del farmaco biotecnologico, è bene considerare gli aspetti regolatori che ne sono alla base. Infatti, l'autorità regolatoria europea per i medicinali (EMA) ha definito uno specifico processo regolatorio per lo sviluppo di questi farmaci. In particolare, i farmaci biotecnologici possono essere sviluppati e approvati solo dall' autorità regolatoria

centrale e non dalle singole autorità nazionali che possono solo recepire l'autorizzazione concessa da EMA. EMA impone alle aziende produttrici una serie di regole accuratamente riportate in 26 linee guida e 7 articoli di approfondimento (*concept papers*) concernenti la produzione della sostanza biotecnologica (ovvero ciò che chiameremmo principio attivo se parlassimo di farmaci di sintesi). In aggiunta a queste norme, il produttore, per ottenere il medicinale biotecnologico prodotto secondo alti standard di qualità deve rispettare quanto dettato da altre 28 linee guida più ulteriori 7 *concept papers*. Di fatto, trattandosi di linee cellulari, il produttore deve preoccuparsi di dimostrare che la sua linea cellulare non sia infettata; basti considerare che per verificare la sicurezza rispetto alla possibile contaminazione da virus di Creutzfeldt-Jakob EMA ha prodotto 4 linee guida e un *concept paper*.<sup>12</sup>

## FARMACI BIOTECNOLOGICI: ASPETTI CRITICI

Nonostante siano disponibili linee guide specifiche e rigide in merito allo sviluppo e produzione dei farmaci biotecnologici, restano aperti alcuni aspetti critici quali la sensibilità ai cambiamenti del processo di produzione e il rischio di immunogenicità.

### CAMBIAMENTI DEL PROCESSO DI PRODUZIONE E VERIFICA DELLA *CONSISTENCY*

I prodotti biotecnologici sono soggetti ad un'elevata sensibilità ai cambiamenti del processo di produzione. In alcuni casi tali cambiamenti hanno causato eventi clinicamente rilevanti.<sup>13,14,15,16</sup> Pertanto il monitoraggio costante del processo e la verifica dei possibili cambiamenti sono di fondamentale importanza. Questa procedura è nota come verifica della *consistency*, traducibile come "coerenza" della biomolecola nel tempo con il prodotto inizialmente approvato da EMA. A differenza della molecola ottenuta per sintesi chimica, non è scontato che la molecola finale ottenuta in modo biotecnologico nel tempo rimanga la stessa rispetto a quella iniziale. Infatti, trattandosi di una molecola biotecnologica, essa può subire cambiamenti

che possono portare alla produzione di biomolecole simili, ma non identiche a quella iniziale e talvolta anche minimi cambiamenti sono in grado di alterare la qualità ed efficacia finale del prodotto. Per finalizzare adeguatamente la verifica della *consistency* il produttore e l'autorità EMA interagiscono continuamente e il produttore periodicamente deve fornire prove che la biomolecola continua a mantenere le stesse caratteristiche. Queste caratteristiche non sono soltanto quelle strutturali, ma anche quelle biologiche, farmacologiche e terapeutiche che nel tempo devono restare invariate; può cambiare leggermente la struttura ma il comportamento terapeutico del prodotto deve restare lo stesso. Le modificazioni del processo di produzione di un prodotto biotecnologico possono essere programmate o accidentali. Il produttore può decidere di apportare cambiamenti al processo di produzione del farmaco biotecnologico introducendo una modifica programmata, o può essere l'autorità stessa a richiedere un aggiornamento del processo produttivo. Le motivazioni per i cambiamenti programmati possono essere varie: migliorare il processo di produzione; aumentare la scala di produzione; migliorare la stabilità del prodotto; richieste avanzate dall'autorità regolatoria. Il produttore deve dimostrare, per mezzo di metodiche analitiche e saggi in vitro, che il cambiamento non ha alterato in maniera rilevante le proprietà biomolecolari del prodotto e che non ci saranno ripercussioni negative sul profilo di efficacia e sicurezza. Sulla base dei risultati dei saggi biomolecolari viene deciso se eseguire studi in vivo preclinici o clinici. Alcuni cambiamenti si verificano invece spontaneamente, in maniera accidentale (*drift*). Ogni variazione, programmata o accidentale, comporta il rischio di comparsa di modificazioni rilevanti delle proprietà biomolecolari del prodotto. Per questo è importante condurre una valutazione delle conseguenze dei cambiamenti del processo di produzione di un farmaco biotecnologico. A seconda della natura dei cambiamenti il grado di rischio e le valutazioni necessarie saranno differenti.<sup>17</sup>

In **Figura 3** sono riportati cambiamenti di varia natura a partire dalla necessità da parte del produttore di cambiare il fornitore di un filtro, a quella di installare un nuovo strumento nello stesso stabilimento, fino al

**FIGURA 3**

Valutazione delle conseguenze dei cambiamenti del processo di produzione di un farmaco biotecnologico



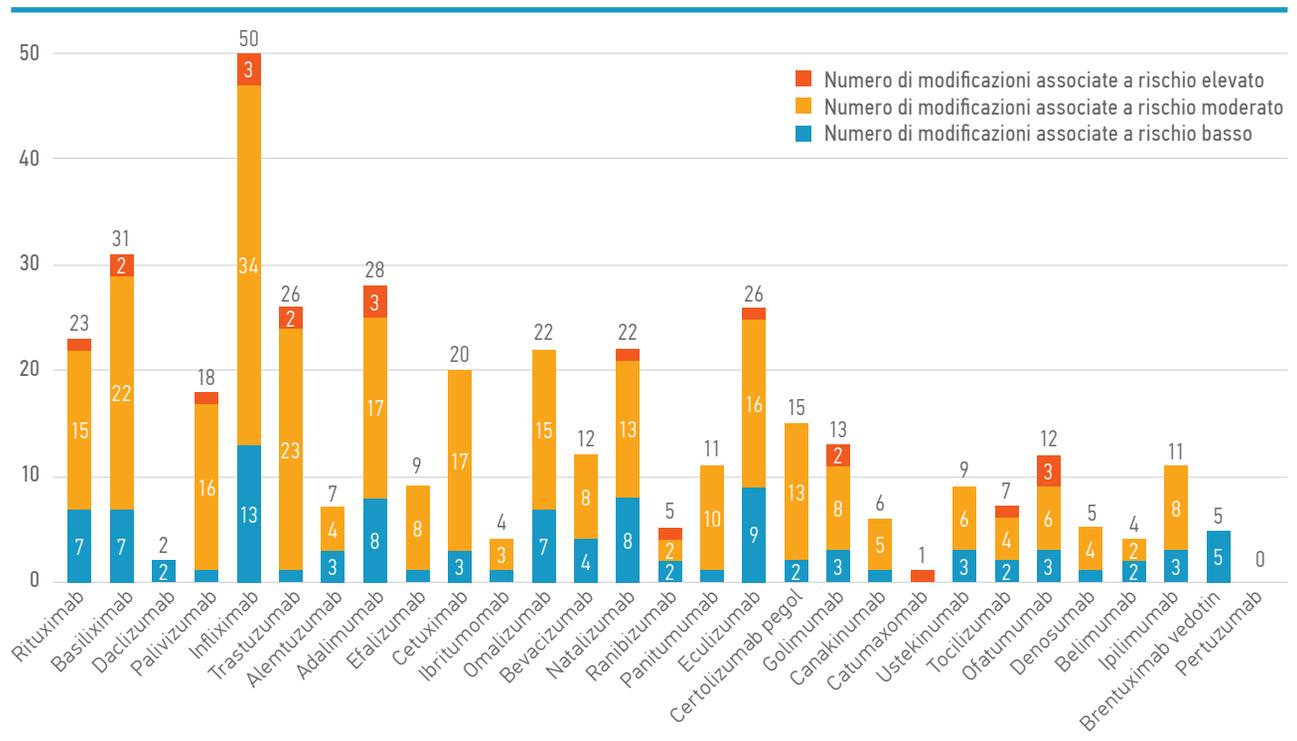
Lee JF, Curr Med Res Opin 28, 1053, 2012<sup>18</sup>

cambiamento del mezzo di coltura cellulare o della linea cellulare o della formulazione del prodotto. La figura mostra che al crescere di importanza delle modificazioni del processo produttivo cresce il rischio di incorrere in modificazioni significative della natura del prodotto, con conseguente necessità di fornire all'autorità un insieme di dati via via crescente che documenti la *consistency* del prodotto, dalla semplice richiesta di dati analitici di laboratorio e documentazione di proces-

so a dati derivanti da nuovi studi clinici di confronto con il prodotto originario. La natura del cambiamento, in definitiva, determina la quantità e il tipo di studi necessari a dimostrare la comparabilità del prodotto finale rispetto a quello autorizzato. I prodotti impiegati regolarmente in clinica di fatto cambiano continuamente, ma sono sottoposti a continua osservazione e valutazione affinché il cambiamento non sia rilevante rispetto al passato. A questo riguardo la **Figura 4** mostra i

**FIGURA 4**

Modificazioni apportate al processo di produzione di alcuni farmaci biotecnologici approvati per l'uso clinico



Vezer B et al., Curr Med Res Opin 32, 829, 2016<sup>19</sup>

cambiamenti relativi ad alcune biomolecole approvate per uso terapeutico, con indicati in celeste quelli a basso rischio, in arancione quelli a rischio medio e in rosso quelli ad alto rischio, così come sono stati chiesti e documentati all'autorità europea. La maggior parte dei cambiamenti è stata apportata per rendere più accurati i controlli del processo di produzione, per potenziare la capacità di produzione del prodotto e per allineare i processi produttivi presso siti di produzione diversi.

## CENNI SULL'IMMUNOGENICITÀ DEI FARMACI BIOTECNOLOGICI

Un altro aspetto critico risiede nel rischio di immunogenicità dei farmaci biotecnologici. Si tratta di una caratteristica intrinseca a qualsiasi farmaco biotecnologico, trattandosi di molecole complesse, di elevate dimensioni molecolari e quasi sempre di natura proteica: tutte caratteristiche che possono consentire a una biomolecola di attivare il sistema immunitario. Questo tipo di risposta può innescare la produzione di anticorpi antifarmaco, o meglio in questo caso anti-biofarmaco (ADA, *anti-drug antibodies*). La risposta immunitaria anti-biofarmaco può generare diverse tipologie di anticorpi: anticorpi non neutralizzanti e anticorpi neutralizzanti. Gli anticorpi in quanto tali, neutralizzanti o non neutralizzanti, possono indurre reazioni da ipersensibilità. In particolare, gli anticorpi non neutralizzanti (IgM, IgG, IgE) legano il bersaglio, ma non impediscono a questo di funzionare; questi legano infatti l'epitopo in una regione molecolare non critica per l'interazione del biofarmaco con il bersaglio terapeutico. Possono comunque alterare il profilo farmacocinetico del biofarmaco. In particolare, è possibile che facilitino l'eliminazione (clearance) del farmaco (*clearing antibodies*) e che con l'abbassamento delle concentrazioni del biofarmaco si abbia la riduzione dell'effetto terapeutico. Inoltre, sebbene si verifichi in pochi casi, è possibile che questi anticorpi aumentino la biodisponibilità del biofarmaco (*sustaining antibodies*) con effetto paradossale, aumentandone le concentrazioni. Gli anticorpi neutralizzanti (IgG) sono molto importanti, in quanto legano epitopi in regioni molecolari critiche per l'interazione del biofarmaco con il bersaglio tera-

peutico. Se questi epitopi sono legati da anticorpi viene meno l'interazione con il bersaglio e l'efficacia terapeutica si perde, motivo per cui si chiamano neutralizzanti.<sup>20,21</sup> In generale, la formazione di anticorpi anti-biofarmaco comporta l'insorgenza di reazioni avverse di tipo allergico. È possibile anche che non si manifestino effetti avversi, ma è comunque necessaria attenzione poiché potrebbero manifestarsi perdita o modificazione dell'efficacia terapeutica, perché cambiano le concentrazioni o perché viene neutralizzato il farmaco. C'è un'altra possibilità che spesso viene sottovalutata, ovvero l'assenza di conseguenze cliniche rilevanti in seguito allo sviluppo di anticorpi anti-biofarmaco.

## FARMACI BIOSIMILARI: DEFINIZIONE E MODALITÀ DI SVILUPPO

Come per i farmaci originatori, anche nel caso dei biosimilari l'autorizzazione all'impiego nella pratica clinica è preceduta da una fase regolatoria di sviluppo preclinico e clinico. Il farmaco biosimilare è soggetto a una diversa regolamentazione a seconda dell'area geografica di sviluppo e produzione.

### FARMACO BIOSIMILARE: DEFINIZIONE REGOLATORIA EUROPEAN MEDICINES AGENCY (EMA)

Nella Comunità Europea per farmaco biosimilare si intende un farmaco biotecnologico altamente simile a un altro farmaco biotecnologico approvato in precedenza per l'impiego clinico (originatore). Un prodotto, quindi, con caratteristiche di similarità, ma non identità ("altamente simile ma non identico"). Tale farmaco è approvato nel rispetto delle procedure raccomandate dall'EMA (stessi standard di qualità farmaceutica, sicurezza ed efficacia terapeutica del farmaco biotecnologico originatore). L'approvazione dipende da un confronto testa a testa con l'originatore (esercizio di comparabilità): *comparability exercise*. Questo esercizio di comparabilità non ha l'obiettivo di dimostrare l'identità molecolare tra biosimilare e originatore, ma di dimostrare che il biosimilare e l'originatore si comportano in maniera simile in termini di attività biologica, farmacologica e terapeutica.<sup>22</sup> In pratica, l'esercizio

di comparabilità consiste nello svolgere una serie di studi nei quali il prodotto biosimilare e originatore sono confrontati al fine di dimostrare l'assenza di differenze significative. Se passo dopo passo, dall'analisi di laboratorio alla clinica, viene dimostrato che non sussistono differenze è dimostrata la biosimilarità. Questa, in ogni caso, non implica l'identità chimica. Infatti, per due biomolecole generate da cellule diverse non è possibile dimostrare l'identità, ma si può solo concludere che esse sono simili dal punto di vista biologico, farmacologico e terapeutico. Produttori diversi adottano necessariamente processi di sviluppo e produzione diversi: terreno di coltura, condizioni di crescita, procedure operative, condizioni di estrazione, condizioni di purificazione. Due ditte che producono originatore e biosimilare possono eventualmente basarsi sulla stessa sequenza di DNA, ma la restante parte del processo produttivo non può essere identica (l'azienda che produce il biosimilare non può avere accesso alle informazioni sul processo di produzione dell'originatore e deve quindi svilupparne uno ex novo). Una volta dimostrata la biosimilarità il prodotto può essere commercializzato dopo la scadenza del brevetto che protegge il biofarmaco originatore. Nonostante la criticità connessa alla necessità di sviluppare per il biosimilare una linea produttiva dedicata, in ogni caso, per la ditta produttrice è conveniente portare avanti tale processo che permette di seguire procedure semplificate rispetto ai processi regolatori alla base dello sviluppo ex novo di un prodotto originatore. Il risparmio economico sulla spesa finale è stimato intorno al 30%.

## BIOSIMILARI: CRITICITÀ

Rispetto allo sviluppo e autorizzazione all'immissione in commercio dei farmaci equivalenti (molecole di sintesi chimica) e dei biosimilari di prima generazione, lo sviluppo dei prodotti biosimilari di seconda generazione ha suscitato maggiori discussioni. Come già sottolineato, i farmaci hanno differenti gradi di complessità molecolare. Se nel caso delle molecole di sintesi la riproducibilità è estremamente elevata, nel caso dei prodotti biotecnologici questa è tanto meno facile da ottenere quanto più la

struttura e il processo produttivo sono complessi. I biosimilari di prima generazione sono disponibili da tempo (es. ormone della crescita ed eritropoietina), mentre il più recente sviluppo dei biosimilari anti-TNF ha suscitato discussione nella comunità scientifica, in quanto si tratta di strutture molto complesse. Infatti, nel caso degli anticorpi monoclonali non si tratta di dover riprodurre solo le regioni variabili che legano il bersaglio molecolare, ma tutta la molecola deve essere adeguatamente copiata; in caso contrario si potrebbero avere importanti conseguenze sul profilo farmacinetico o farmacodinamico, soprattutto per i meccanismi legati all'interazione del frammento Fc con i propri recettori e la sua eventuale capacità di attivare processi di citotossicità dipendenti dall'attivazione del complemento (CDC, *complement-dependent cytotoxicity*) o di cellule killer (ADCC, *antibody-dependent cell cytotoxicity*). A causa di tali criticità, alcuni esperti hanno messo in dubbio l'efficacia e sicurezza dei biosimilari di seconda generazione, invitando a riflettere sui possibili rischi associati al loro impiego. Per fugare tali dubbi, EMA ha sviluppato una serie di linee guida a garanzia della qualità e sicurezza dei biosimilari. In particolare, si tratta di 15 linee guida e di un articolo di approfondimento; alcune hanno carattere generale, mentre altre sono relative allo sviluppo di uno specifico prodotto.

### ASPETTI CRITICI SPECIFICI

I farmaci biotecnologici originatori presentano aspetti critici caratteristici quali la necessità di verifica della *consistency* e l'immunogenicità. I biosimilari, in quanto farmaci biotecnologici, condividono questi aspetti e a questi se ne aggiungono altri specifici. Rientrano fra gli aspetti critici:

- » la divergenza: modificazioni del processo di produzione;
- » l'estrapolazione delle indicazioni terapeutiche;
- » la definizione di equivalenza terapeutica e intercambiabilità che porta con sé il problema dello switching e della sostituibilità automatica;
- » l'osservazione post-marketing (farmacovigilanza): monitoraggio, valutazione del farmaco, nomenclatura e tracciabilità.

### Divergenza: modificazioni del processo di produzione

Con il trascorrere del tempo l'originatore non resta lo stesso, ma evolve in molecole essenzialmente simili che tuttavia mantengono le stesse caratteristiche biologiche, farmacologiche e terapeutiche di partenza. Anche il biosimilare è soggetto a questo processo di evoluzione. Tuttavia, poiché originatore e biosimilare evolvono l'uno indipendentemente dall'altro, sono stati sollevati dubbi in merito al mantenimento nel tempo delle caratteristiche di biosimilarità, **Figura 5**.<sup>23,24,25</sup> Questo è un quesito importante che al momento non trova risposta in quanto l'autorità regolatoria europea non ha previsto studi atti a confermare la biosimilarità nella fase post-marketing, che è definita unicamente al momento dell'approvazione e immissione in commercio. Di fatto, cambiamenti apportati indipendentemente da due diversi produttori a due prodotti (originatore e biosimilare) possono causare divergenze rispetto alla biosimilarità. Questa è una delle ragioni per cui alcune autorità regolatorie non approvano la sostituzione automatica.

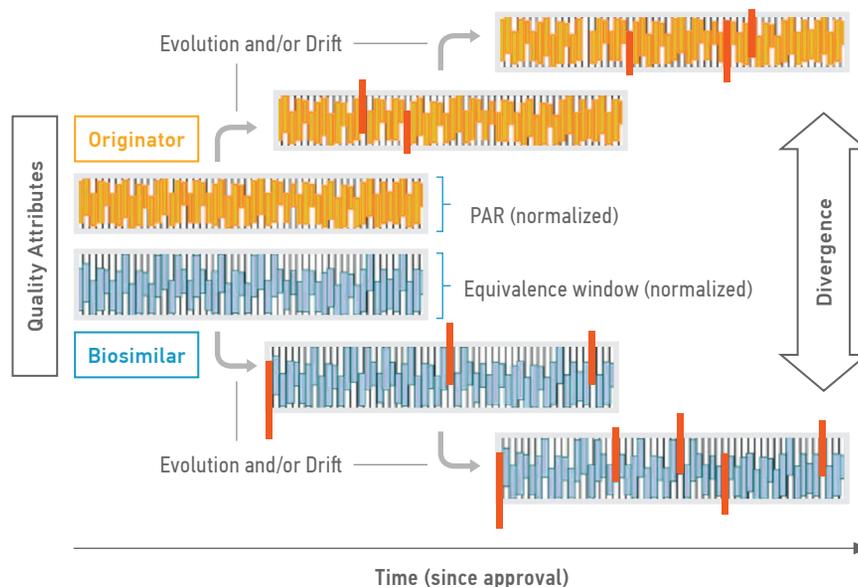
### Estrapolazione delle indicazioni terapeutiche

L'estrapolazione delle indicazioni terapeutiche è un aspetto molto delicato. Molecole come infliximab ed etanercept sono immesse in commercio con indica-

zione per più patologie (es. artrite reumatoide, psoriasi, malattia di Crohn, spondilite anchilosante) grazie all'efficacia dimostrata in specifici studi clinici di fase III. Nel caso del prodotto biosimilare, per agevolare il processo di sviluppo è prevista una procedura abbreviata. In particolare, è necessario condurre uno studio di fase III su una patologia compresa fra quelle per le quali l'originatore è stato approvato. Una volta dimostrata l'equivalenza terapeutica per quella patologia EMA può approvare la registrazione del biosimilare per le altre indicazioni del prodotto originatore in assenza di studi clinici specifici su pazienti, ma per estrapolazione. Questa procedura indubbiamente facilita il processo di sviluppo e commercializzazione, con notevoli risparmi in termini di tempo e denaro, lasciando tuttavia aperti dubbi in merito alla correttezza sul piano clinico dell'estensione dell'indicazione terapeutica. Per esempio, un prodotto biosimilare sviluppato in pazienti con psoriasi può essere approvato, senza necessità di condurre studi clinici aggiuntivi, per la terapia di pazienti con malattia di Crohn. Si tratta di patologie diverse, anche se dipendenti da meccanismi fisiopatologici immuno-infiammatori largamente sovrapponibili.<sup>3,26</sup> Nonostante le possibili perplessità, questa procedura è approvata da EMA che ha definito criteri molto precisi per l'estrapolazione delle indicazioni terapeutiche: qualora si abbia un

**FIGURA 5**

Cambiamenti del processo di produzione del prodotto originatore e del prodotto biosimilare: la divergenza



farmaco originatore approvato per diverse indicazioni terapeutiche e si intenda far approvare un farmaco biosimilare sviluppato per una sola indicazione terapeutica (efficacia e sicurezza paragonabili al prodotto originatore), il farmaco biosimilare può essere approvato per altre indicazioni terapeutiche del prodotto originatore, senza necessità di condurre studi clinici specifici, a condizione che:<sup>27</sup>

- » siano coinvolti gli stessi recettori e gli stessi meccanismi di azione;
- » il farmaco biosimilare sia studiato nella condizione clinica più sensibile per evidenziare differenze di efficacia e sicurezza clinicamente rilevanti;
- » il profilo di sicurezza e l'attività immunogena siano valutati nella popolazione di pazienti con rischio più elevato di risposte immunitarie ed eventi avversi immunomediati.

#### Definizione di equivalenza terapeutica

Dal punto di vista metodologico dobbiamo interrogarci su come in generale possa essere dimostrata l'equivalenza fra farmaco biosimilare e originatore. In farmacologia e in medicina l'equivalenza può essere dimostrata con diverse modalità a seconda dei diversi aspetti da analizzare. Dal punto di vista clinico l'elemento rilevante da valutare è la parità di efficacia terapeutica.

La dimostrazione, per mezzo di evidenze scientifiche oggettive, che due prodotti medicinali possiedono proprietà sovrapponibili si può ottenere per mezzo di diverse metodologie basate sulla valutazione di parametri diversi, quali:<sup>28</sup>

- » Composizione quali-quantitativa;
- » Profilo farmacocinetico;
- » Profilo farmacodinamico;
- » Efficacia terapeutica e profilo di tollerabilità.

Queste metodologie sono tutte utili per stabilire, a vario titolo, l'equivalenza farmaceutica o la bioequivalenza. Tuttavia, il solo modo di dimostrare l'equivalenza terapeutica è la conduzione di studi clinici comparativi

randomizzati con valutazione di parametri di efficacia e tollerabilità. Nel caso dei farmaci biosimilari, tutte le metodologie suddette vengono impiegate in fasi diverse dello sviluppo del farmaco e dell'esercizio di comparabilità con il rispettivo farmaco originatore. In particolare, per gli studi clinici di confronto farmacocinetico si applica la metodologia della bioequivalenza, mentre per valutare l'equivalenza terapeutica tra biosimilare e originatore è necessario eseguire studi clinici comparativi randomizzati basati sulla misurazione di parametri di efficacia terapeutica e sicurezza.

#### Intercambiabilità tra biosimilare e originatore

Il tema dell'intercambiabilità è un altro aspetto oggetto di discussione. Due molecole terapeuticamente equivalenti non sono necessariamente intercambiabili. EMA, a tal proposito, non ha preso posizioni, lasciando libera scelta agli Stati membri. L'autorità europea, infatti, approva i farmaci biosimilari, ma non fornisce alcuna indicazione in merito alla loro intercambiabilità con i relativi farmaci originatori. L'autorità regolatoria americana (FDA) ha espresso invece in modo più rigoroso la sua posizione definendo un biosimilare e il suo originatore intercambiabili nel caso in cui:

- » sia atteso il raggiungimento dello stesso identico risultato clinico in ciascun singolo paziente;
- » scambi ripetuti tra farmaco biosimilare e originatore (switch) non mettono in evidenza differenze significative in termini di efficacia terapeutica e sicurezza di impiego rispetto all'uso continuativo del biofarmaco originatore.

La definizione dell'intercambiabilità prevede lo svolgimento di studi clinici aggiuntivi specifici. Le metodologie impiegate includono: studi clinici randomizzati, comparativi (non in aperto), a gruppi paralleli o cross-over e dovrebbero essere previsti switch multipli. Lo switch multiplo consente di dare conferma dell'intercambiabilità grazie alla valutazione del passaggio da originatore a biosimilare e viceversa da biosimilare a originatore. Questa verifica richiesta da FDA viene invece demandata da EMA ai singoli Stati membri.<sup>29</sup> La dimostrazio-

ne dell'intercambiabilità, necessitando di studi clinici randomizzati ex novo, comporterebbe costi e tempi di sviluppo aggiuntivi non convenienti per le ditte produttrici di biosimilari, né per gli Stati membri. Non potendo avere il massimo grado di evidenza e in mancanza di intervento da parte dell'autorità regolatoria, gli Stati membri, laddove lo ritengano opportuno, sulla base delle evidenze a disposizione, possono scegliere di imporre per legge l'intercambiabilità. Uno strumento importante, in assenza di analisi comparative dirette, potrebbe essere ravvisato negli studi di registro che, sebbene rappresentino un livello di evidenza inferiore rispetto ai trial di fase III, possono essere sufficienti per la scelta dei decisori e dei clinici. La disponibilità di dati amministrativi di real life, opportunamente registrati in seguito all'immissione in commercio, grazie al monitoraggio su paziente e terapia, consentirebbe nel giro di pochi anni di acquisire informazioni di riferimento a livello nazionale per definire l'intercambiabilità fra bioprodotto in determinati pazienti. Gli studi osservazionali post-marketing (prospettivi o retrospettivi) rappresentano, quindi, una strategia alternativa allo sviluppo degli studi randomizzati realizzabile a livello nazionale e raccomandata da EMA.

### Switching e sostituibilità

#### *Considerazioni metodologiche e regolatorie*

Switching e sostituibilità costituiscono altre tematiche critiche quando si parla di biosimilari. Con switching intendiamo il passaggio dalla terapia con un farmaco a un altro dotato di stesso meccanismo di azione (da originatore a biosimilare e viceversa). Questa sostituzione può essere non automatica o automatica. Nel caso della sostituzione non automatica, la decisione spetta al medico e non presuppone necessariamente una condizione di intercambiabilità. La scelta può essere adottata sulla base di decisioni cliniche (medical switching) o non cliniche (non-medical switching). La sostituzione automatica è invece operata direttamente dal servizio farmaceutico senza il parere del medico e presuppone una condizione di intercambiabilità. Per tali motivi si

tratta di un concetto che risulta ragionevolmente applicabile nel momento in cui si abbia una buona evidenza di intercambiabilità. In assenza di prove di intercambiabilità, ma di sole prove di equivalenza terapeutica, è difficile stabilire per il clinico quale sia il paziente a cui è più opportuno somministrare un farmaco piuttosto che l'altro. Il farmaco biosimilare, meno costoso, può essere somministrato con maggiore sicurezza al paziente naïve, mentre nel paziente già in trattamento con originatore e che sta rispondendo favorevolmente alla terapia la sostituzione potrebbe avvenire con garanzia di efficacia e sicurezza solo in presenza di studi clinici randomizzati a supporto di una condizione di intercambiabilità. Al momento l'unico studio specificamente disegnato per stabilire l'intercambiabilità tra infliximab originatore e biosimilare è lo studio Nor-Switch, un trial indipendente sponsorizzato dal governo Norvegese, che ha confrontato la non inferiorità in termini di efficacia e sicurezza fra infliximab originatore e il suo biosimilare CT-P13. In assenza di altre solide evidenze, rimangono le perplessità in merito alla posizione assunta da AIFA con il Secondo Position Statement in tema di biosimilari che apporta, proprio come principale elemento di novità, la dichiarazione di intercambiabilità per tutti i biosimilari approvati da EMA.<sup>30</sup>

### Farmacovigilanza dei farmaci biotecnologici

#### *Studi sulla sicurezza, studi sull'efficacia e registri*

La farmacovigilanza dei prodotti biotecnologici originatori e biosimilari, regolata dalla stessa legislazione europea adottata per i farmaci tradizionali, è una priorità per l'EMA che richiede il loro inserimento in liste speciali di prodotti soggetti a monitoraggio intensivo. L'EMA concede l'autorizzazione a farmaci biotecnologici originatori e biosimilari a condizione che nella fase post-marketing vengano eseguiti studi sulla sicurezza (PASS) e sull'efficacia (PAES) e ritiene che l'attuazione di registri di osservazione prospettica, per monitorare i dati di efficacia e sicurezza dei farmaci biotecnologici originatori e biosimilari, possa contribuire a migliorare la valutazione dei loro profili rischio/beneficio nella pratica clinica.<sup>31</sup>

L'importanza fondamentale di disporre di un buon sistema di farmacovigilanza risiede nella presenza di aspetti critici quali le indicazioni terapeutiche estrapolate e l'assenza di evidenze di intercambiabilità e di registri strutturati. Il monitoraggio post-marketing accurato dell'efficacia e sicurezza dei biofarmaci è quindi una priorità. EMA non impone studi clinici post-marketing a dimostrazione del mantenimento del profilo originario del farmaco approvato, tuttavia concede l'approvazione a patto che l'azienda presenti un piano di monitoraggio del rischio che, grazie ad osservazioni specifiche, consenta di dimostrare il mancato scostamento dalle caratteristiche iniziali di sicurezza. È importante che i medici siano incentivati a segnalare tutte le reazioni avverse generate da questi farmaci per indirizzare le scelte appropriate da parte dell'autorità regolatoria.

#### Nomenclatura e tracciabilità

Collegato al problema della farmacovigilanza c'è quello della nomenclatura dei prodotti e la loro conseguente tracciabilità. I biosimilari sono infatti venduti con il nome del principio attivo identico a quello assegnato all'originatore (es. etanercept). Questo aspetto riduce le possibilità di tracciare il prodotto e in caso di insorgenza di reazioni avverse a medio-lungo termine può impedire una corretta attribuzione della segnalazione. Qualora sia avvenuto uno switch l'impossibilità di distinguere i prodotti, non avendo a disposizione un track record delle specifiche biomolecole e dei lotti di produzione, rende difficile l'attribuzione di un nesso di causalità fra farmaco somministrato (originatore/biosimilare) ed eventuale evento avverso. Nomenclatura, sostituzione e tracciabilità sono quindi legate tra loro. La sostituzione può interferire con l'efficienza della farmacovigilanza poiché le sostituzioni ripetute nel tempo potrebbero rendere difficile o impossibile l'attribuzione di eventi avversi a specifici prodotti in assenza di una nomenclatura adeguata e

un appropriato sistema di tracciabilità dei prodotti somministrati ai pazienti. Per questo motivo sarebbe utile procedere alla rideterminazione del sistema di nomenclatura dei farmaci biotecnologici originatori e biosimilari garantendo maggiore trasparenza e tracciabilità del prodotto.<sup>32,33</sup> Oltre 50 anni fa l'Organizzazione Mondiale della Sanità (WHO, World Health Organization) istituì l'International Non-proprietary Name (INN) Expert Group con l'obiettivo di assegnare un nome esclusivo a ciascun principio attivo (DCI: denominazione comune internazionale), in modo da consentirne l'identificazione univoca a livello internazionale. La WHO ha sostenuto che l'attuale sistema INN per la denominazione dei farmaci biotecnologici "non è soddisfacente" e che per questa categoria avrebbe preso in esame nuove modalità di denominazione (2012-2014). Il sistema INN attuale non obbliga le aziende farmaceutiche a richiedere una denominazione INN. In alcuni casi le Autorità hanno attribuito denominazioni comuni diverse allo stesso farmaco biotecnologico sulla base di altre normative. L'attuale proposta dell'INN Expert Group in merito al sistema di denominazione dei farmaci biotecnologici è l'adozione di un codice (Biological Qualifier, BQ) da aggiungere alla denominazione INN con l'obiettivo di ottenere una denominazione esclusiva per ciascun farmaco biotecnologico (originatori e biosimilari). Il BQ sarebbe composto da un codice di 4 cifre da aggiungere alla denominazione INN di un principio attivo biotecnologico (servirebbe a identificare anche, direttamente o indirettamente, il produttore e il sito di produzione). In attesa che questa o altre iniziative vengano approvate, l'unico mezzo a disposizione per fare farmacovigilanza in modo appropriato è quello di riportare il nome commerciale e il numero di lotto ogni volta che si debba fare una segnalazione di evento avverso; senza l'indicazione del nome commerciale la segnalazione perde il suo valore e si rischia di incorrere in errori.

## TAKE HOME MESSAGES

- » L'approvazione di un biofarmaco originatore si basa su procedure complesse, controllate in maniera molto rigorosa dall'Autorità Regolatoria.
- » Nella fase post-marketing il biofarmaco subisce cambiamenti del processo produttivo che devono sottostare a controlli regolatori molto accurati.
- » Anche per i farmaci biosimilari l'Autorità Regolatoria ha definito specifici criteri di approvazione, incardinati sul concetto che la similarità deve essere documentata da studi comparativi diretti con il prodotto originatore (*comparability exercise*).
- » Alcuni aspetti regolatori e clinici dei biosimilari rimangono critici; tra questi la divergenza, l'extrapolazione delle indicazioni terapeutiche, l'intercambiabilità, la sostituibilità, la farmacovigilanza, la nomenclatura e la tracciabilità.

## BIBLIOGRAFIA

1. Espiritu MJ et al. Collier AC, Bingham JP. A 21st-century approach to age-old problems: the ascension of biologics in clinical therapeutics. *Drug Discov Today* 19, 1109, 2014.
2. Sekhon B, Saluja V Biosimilars: an overview. *Biosimilars*. Published 15 March 2011 Volume 2011:1 Pages 1—11.
3. Blandizzi C et al., Transitioning from first- to second-generation biosimilars: An appraisal of regulatory and post-marketing challenges. *Pharmacol Res.* 2018 Feb;128:306-314. doi: 10.1016/j.phrs.2017.10.015. Epub 2017 Nov 3.
4. Blandizzi C et al., The role of tumour necrosis factor in the pathogenesis of immune-mediated diseases. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2014 Jan-Mar;27(1 Suppl):1-10.
5. Brennan FM et al. Inhibitory effect of tnfa antibodies on synovial cell interleukin-1 production in rheumatoid arthritis. *The Lancet* Volume 334, Issue 8657, 29 July 1989, Pages 244-247.
6. Elliott MJ et al. Treatment of rheumatoid arthritis with chimeric monoclonal antibodies to tumor necrosis factor alpha. *Arthritis Rheum.* 1993 Dec;36(12):1681-90.
7. Elliott MJ et al. Randomised double-blind comparison of chimeric monoclonal antibody to tumour necrosis factor alpha (cA2) versus placebo in rheumatoid arthritis. *Lancet.* 1994 Oct 22;344(8930):1105-10.
8. Ho S.C.L, Generation of monoclonal antibody-producing mammalian cell lines. *Pharm Bioprocess* 1, 71, 2013.
9. Lai T. et al., Advances in Mammalian Cell Line Development Technologies for Recombinant Protein Production. *Pharmaceuticals* 2013, 6(5), 579-603; <https://doi.org/10.3390/ph6050579>.
10. Liu et al., Recovery and purification process development for monoclonal antibody production. *MAbs.* 2010 Sep-Oct;2(5):480-99. Epub 2010 Sep 1.
11. Li et al., Cell culture processes for monoclonal antibody production. *MAbs.* 2010 Sep-Oct; 2(5): 466–477.
12. [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general\\_content\\_000330.jsp&mid=WC0b01ac058002956b](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000330.jsp&mid=WC0b01ac058002956b).
13. Bennett C et al., Pure red-cell aplasia and epoetin therapy. *N Engl J Med.* 2004 Sep 30;351(14):1403-8.
14. Boven K et al., The increased incidence of pure red cell aplasia with an Eprex formulation in uncoated rubber stopper syringes. *Kidney Int.* 2005 Jun;67(6):2346-53.

15. Mack J. FDA balks at Myozyme scale-up. *Nature Biotechnol* 26, 592, 2008.
16. Kuhlmann M et al., Lessons learned from biosimilar epoetins and insulins. *The British Journal of Diabetes & Vascular Disease* 10, 90, 2010.
17. ICH Q5E Comparability of Biotechnological/Biological Products Subject to Changes in Their Manufacturing Process.
18. Lee JF, Comparability and biosimilarity: considerations for the healthcare provider. *Curr Med Res Opin.* 2012 Jun;28(6):1053-8. doi: 10.1185/03007995.2012.686902. Epub 2012 Jun 6.
19. Vezer B et al., Authorized manufacturing changes for therapeutic monoclonal antibodies (mAbs) in European Public Assessment Report (EPAR) documents. *Curr Med Res Opin.* 2016 May;32(5):829-34. doi: 10.1185/03007995.2016.1145579. Epub 2016 Feb 25.
20. Sethu S et al., Immunogenicity to biologics: mechanisms, prediction and reduction. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz).* 2012 Oct;60(5):331-44. doi: 10.1007/s00005-012-0189-7. Epub 2012 Aug 29.
21. Schaeffer T et al., Immunogenicity of biologic agents in rheumatoid arthritis patients: lessons for clinical practice. *Rheumatology (Oxford).* 2016 Feb;55(2):210-20. doi: 10.1093/rheumatology/kev277. Epub 2015 Aug 12.
22. [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/general/general\\_content\\_001832.jsp&mid=WC0b01ac0580bb8fda](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/general/general_content_001832.jsp&mid=WC0b01ac0580bb8fda).
23. Schneider CK, Biosimilars in rheumatology: the wind of change. *Ann Rheum Dis.* 2013 Mar;72(3):315-8. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202941.
24. Kay J et al., Health Canada/BIOTECanada Summit on regulatory and clinical topics related to subsequent entry biologics (biosimilars), Ottawa, Canada, 14 May 2012. *Biologicals* 40 (2012) 517e527.
25. Klein AV, Wang J, Bedford P. Subsequent entry biologics (biosimilars) in Canada: approaches to interchangeability and the extrapolation of indications and uses. *Generics and Biosimilars Initiative Journal (GaBI Journal).* 2014;3(3):150-4. doi:10.5639/ga-bij.2014.0303.033).
26. Blandizzi C et al., Comparing Originator Biologics and Biosimilars: A Review of the Relevant Issues. *Clin Ther* 39, 1026, 2017.
27. Mellstedt H, Anti-neoplastic biosimilars--the same rules as for cytotoxic generics cannot be applied. *Ann Oncol.* 2013 Sep;24 Suppl 5:v23-8. doi: 10.1093/annonc/mdt325.
28. Hussaarts L et al., Equivalence of complex drug products: advances in and challenges for current regulatory frameworks. *Ann N Y Acad Sci.* 2017 Nov;1407(1):39-49. doi: 10.1111/nyas.13347. Epub 2017 Apr 26.
29. BPCI Act. Biologics Price Competition and Innovation Act of 2009. Federal Register 2010; H.R. 3590-686-702) EMA Questions and answers on biosimilar medicines, 27 Sept 2012. EMA/837805/2011.
30. [http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/2\\_Position-Paper-AIFA-Farmaci-Biosimilari.pdf](http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/2_Position-Paper-AIFA-Farmaci-Biosimilari.pdf).
31. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2016/08/WC500211728.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2016/08/WC500211728.pdf).
32. Kopp-Kubel S, International Nonproprietary Names (INN) for pharmaceutical substances. *Bull World Health Organ.* 1995;73(3):275-9.
33. Joung J et al., WHO informal consultation on regulatory evaluation of therapeutic biological medicinal products held at WHO Headquarters, Geneva, 19-20 April 2007. *Biologicals* 36, 269, 2008. *Biologicals.* 2008 Jul;36(4):269-76. doi: 10.1016/j.biologicals.2007.11.004. Epub 2008 Jan 22.

# Aspetti di organizzazione e gestione sanitaria

Prof. Davide Croce | Scuola di Ingegneria Industriale Università Cattaneo – LIUC

L'obiettivo della relazione è di fornire una visione panoramica su cosa stia accadendo nel nostro Paese e su quali siano le prospettive per il prossimo periodo, focalizzando l'attenzione sul ruolo dei professionisti e delle scelte organizzative/gestionali, al fine di comprendere il valore della revisione organizzativa nell'ottica di un efficientamento del servizio.

## INQUADRAMENTO E TREND DEL SISTEMA

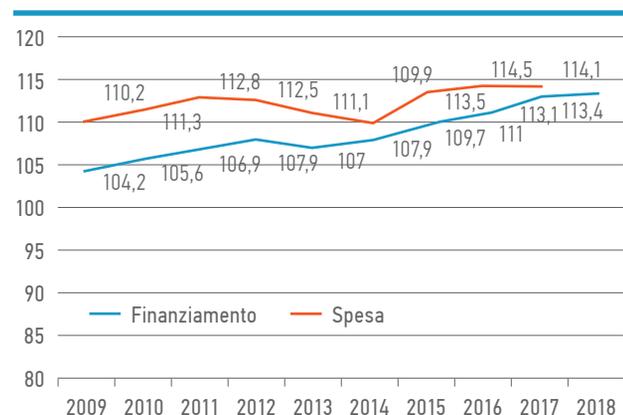
Nel fornire una visione di insieme sul nostro Paese emergono tre principali temi da affrontare per il prossimo futuro:

- » la riduzione delle risorse disponibili;
- » l'aumento dei bisogni di salute;
- » la riduzione del personale impiegato nel servizio.

Questi aspetti si legano saldamente in un intreccio la cui risoluzione necessita di una revisione organizzativa. Per definire più approfonditamente il quadro, possiamo dire di trovarci in un periodo storico caratterizzato da poche risorse pubbliche, o meglio risorse essenzialmente stabili, da adottare in un sistema in cui la popolazione invecchia e le cronicità sono in continuo aumento. A prova di ciò il numero di pazienti diabetici, cardiopatici e oncologici cresce rendendo necessarie più risorse di fatto non prontamente disponibili. La popolazione, d'altro canto, ha mutato nel tempo il suo atteggiamento nei confronti della salute, tendendo a dare per scontati i servizi forniti dal Sistema. A peggiorare il quadro si aggiunge la riduzione del personale con un tasso di sostituibilità variabile a seconda delle regioni e delle professionalità, ma in ogni caso preoccupante. Quanto descritto per l'Italia vale anche per la maggior parte dei Paesi ad economia evoluta, in cui si distinguono due trends fondamentali

sul fronte sociologico e tecnologico. Dal punto di vista sociologico, l'aumento dell'aspettativa di vita fa sì che si assista a un incremento generale dell'aspettativa degli individui e delle comunità in merito al tema salute (salutismo, piccoli ospedali locali ad esempio) su cui incidono anche gli effetti della globalizzazione e della diffusione massiccia delle informazioni fornite dalla rete internet. A questo si aggiunge la diminuzione del tasso di natalità e il conseguente cambio della composizione delle famiglie. Sul fronte tecnologico si assiste invece alla disposizione di nuove tecnologie sanitarie (farmaci, percorsi, vaccini, programmi etc.) e di una conoscenza applicata in continua crescita. Nel corso degli anni, infatti, sono state registrate notevoli novità in molteplici campi da quello oncologico al cardiovascolare, al settore HIV comportando l'aumento della sopravvivenza ad eventi infausti. La riduzione delle nascite combinata all'incremento delle conoscenze in medicina ha portato ad un invecchiamento progressivo della popolazione con costi e prestazioni crescenti a fronte di un finanziamento alla base sostanzialmente bloccato da anni, come indicato in **Figura 1**. Considerando il trend di finanziamento e costi del SSN nel periodo 2009-2018 osserviamo un

**FIGURA 1**  
Finanziamento e costi del SSN anni 2009-2018



passaggio per il primo da 104 a 113,4, miliardi di euro con una crescita di circa 10 miliardi in 9 anni, a fronte di una spesa che grazie agli sforzi si avvicina sempre più al finanziamento.

In questo quadro è cresciuto via via il ruolo dell'Amministrazione Centrale nei confronti delle Regioni con sviluppo di piani quali il Patto per la salute 2014-2016, l'incremento dei livelli essenziali di assistenza (LEA), la Legge di stabilità 2016, il commissariamento ospedali, D.Lgs 74/17.

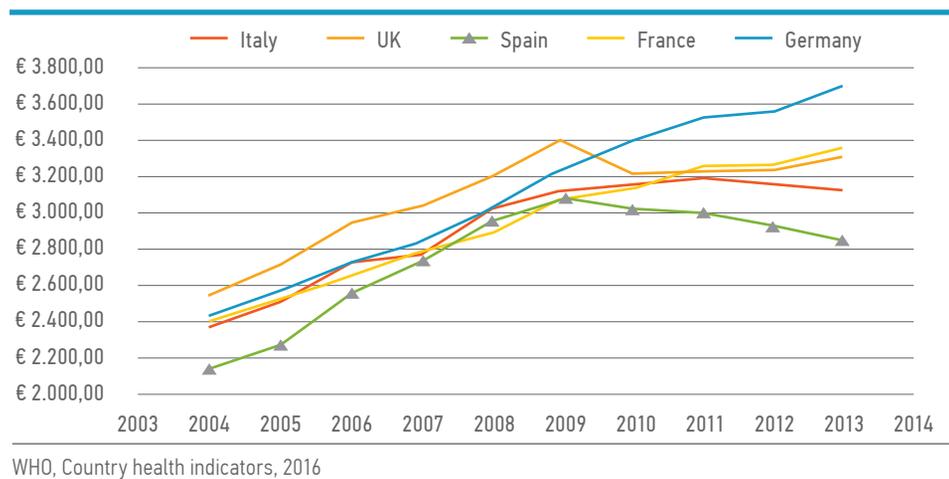
### IMPATTO DELLA CRISI ECONOMICA

Considerando le 5 grandi economie del continente europeo osserviamo come la crisi abbia esercitato un di-

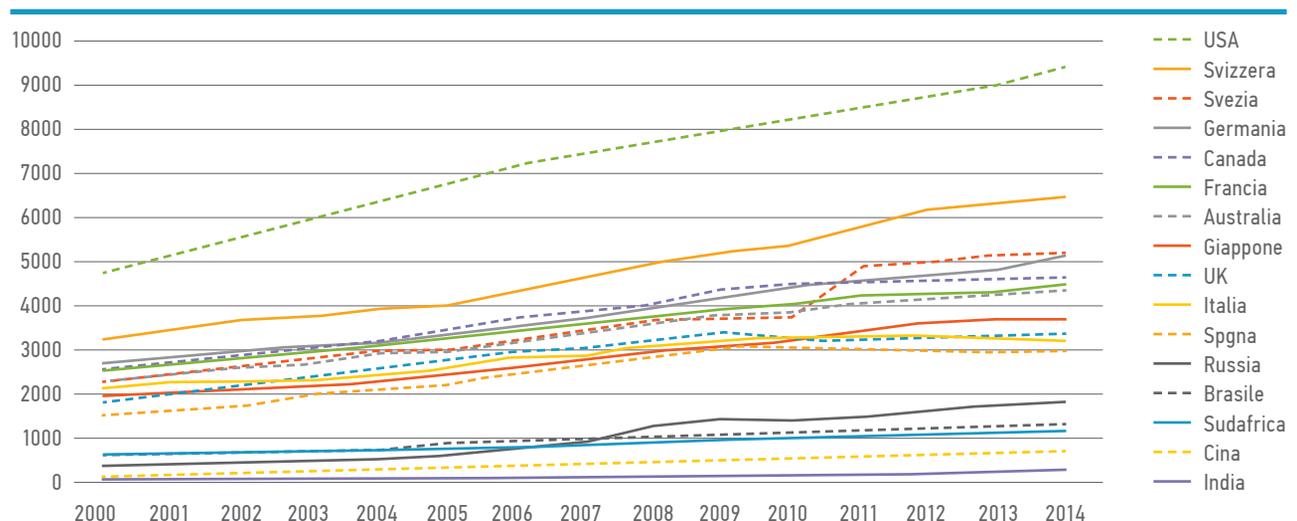
verso impatto sulla spesa totale pro capite misurata in dollari a parità di potere di acquisto (PPP) (Figura 2): se la Germania non ha risentito, gli altri stati ne hanno subito le conseguenze, sebbene in modo più o meno marcato, con i peggiori trend per Spagna e Italia, mentre Francia e UK hanno cercato il riassetamento.

Ampliando la prospettiva a livello mondiale i dati WHO (World Health Organization) sulla spesa totale pro capite in dollari (PPP), mostrano un incremento generale negli anni (Figura 3). Gli USA spiccano nettamente con la spesa totale PPP più alta, a seguire Svizzera, Svezia, Germania e Canada con Italia e Spagna in coda fra le europee. Con un netto distacco si collocano poi più in basso i BRICS (Brasile, Russia, India, Cina e Sud Africa).

**FIGURA 2**  
Diverse tendenze di risposta alla crisi: spesa totale procapite in \$ PPP



**FIGURA 3**  
Variazioni della spesa pro capite \$ PPP (2000-2014), dati WHO



Facendo ancora riferimento a dati WHO per il periodo 2000-2014, osserviamo un trend di spesa sanitaria totale in crescita in tutti i Paesi per via degli aspetti epidemiologici e tecnologici precedentemente considerati (**Tabella 1**). Il dato complessivo riferito all'Italia riporta per il 2014 un peso percentuale della spesa sanitaria sul PIL pari al 9,25%. Sulla spesa sanitaria totale, quella pubblica incide per circa tre quarti, un quinto è dato dalla spesa privata (con 20%) mentre la spesa assicurata vale pochi punti percentuali, soprattutto in confronto ad altri Paesi universalistici (U.K) (**Tabella 1**).

Poniamo l'accento sulla spesa assicurata in quanto ci troviamo in una situazione in cui il sistema è pronto ad aprirsi verso diverse forme assicurative in grado di supportare la spesa. Dal punto di vista legislativo una variazione in tal senso potrebbe essere avviata in brevi tempi, come è stato fatto con le pensioni integrative con possibilità di avviare polizze assicurative. Merita attenzione anche la percentuale di spesa privata che è ele-

vata per un sistema di tipo universalistico. Nella spesa privata sono contenute: la spesa dentistica, la sociosanitaria a carico del cittadino, la classe C, le visite specialistiche private, confluenti in un risultato di 36 miliardi di euro circa ogni anno a carico dei cittadini.

## STANZIAMENTO DI FONDI E RIDUZIONE DEL PERSONALE IMPIEGATO NEL SERVIZIO

In merito allo stanziamento dei fondi negli ultimi anni sono state prese decisioni che hanno penalizzato la Sanità come conseguenza di scelte pregresse. Considerando una lettura della spesa pubblica scorporata per funzioni dal 1990 al 2009, è possibile osservare come il finanziamento per la Sanità sia cresciuto percentualmente dal 32% al 37%, a scapito di quello per l'istruzione diminuito dal 23% al 18% circa (**Tabella 2**). Tali variazioni sono state frutto di scelte intraprese in passato in correlazione alla riduzione del tasso di natalità e relativa riduzione del numero di studenti, ma questa ten-

**TABELLA 1**

Composizione della spesa sanitaria e percentuale sul PIL (2000-2014)

	Spesa sanitaria totale come % del PIL		PUBBLICA		PRIVATA				Spesa procapite in \$ a PPP	
			Spesa sanitaria pubblica come % spesa totale		Spesa sanitaria out-of-pocket come % spesa totale		Spesa sanitaria assicurata come % spesa totale			
	2000	2014	2000	2014	2000	2014	2000	2014	2000	2014
Australia	8,08%	9,42%	66,84%	67,04%	19,78%	18,82%	13,38%	14,14%	2.298	4.357
Brasile	7,03%	8,32%	40,30%	46,04%	37,95%	25,47%	21,75%	28,49%	633	1.318
Russia	5,42%	7,07%	59,88%	52,20%	29,97%	45,85%	10,15%	1,95%	370	1.835
India	4,26%	4,69%	26,09%	30,04%	67,86%	62,42%	6,05%	7,54%	85	267
Cina	4,60%	5,55%	38,28%	55,79%	58,98%	31,99%	2,74%	12,22%	133	730
Sudafrica	8,07%	8,80%	40,79%	48,24%	13,68%	6,49%	45,53%	45,27%	622	1.148
Canada	8,67%	10,45%	70,35%	70,93%	15,91%	13,60%	13,74%	15,47%	2.540	4.640
Giappone	7,53%	10,23%	80,81%	83,59%	15,61%	13,91%	3,58%	2,50%	1.973	3.726
USA	13,07%	17,14%	43,26%	48,30%	14,80%	11,05%	41,94%	40,65%	4.788	9.402
<b>Italia</b>	<b>7,91%</b>	<b>9,25%</b>	<b>72,09%</b>	<b>75,61%</b>	<b>25,34%</b>	<b>21,19%</b>	<b>2,57%</b>	<b>3,20%</b>	<b>2.110</b>	<b>3.238</b>
Francia	9,77%	11,54%	79,38%	78,21%	7,10%	6,34%	13,52%	15,45%	2.554	4.508
Germania	10,10%	11,30%	79,17%	76,99%	11,83%	13,20%	9,00%	9,81%	2.692	5.182
Spagna	7,21%	9,03%	71,62%	70,88%	23,58%	24,00%	4,80%	5,12%	1.546	2.965
UK	6,94%	9,12%	79,58%	83,14%	10,99%	9,73%	9,43%	7,13%	1.833	3.376
Svezia	8,18%	11,93%	84,89%	84,03%	13,77%	14,06%	1,34%	1,91%	2.290	5.218
Svizzera	9,91%	11,66%	55,43%	66,00%	32,98%	26,80%	11,59%	7,20%	3.231	6.468

Fonte: WHO, National Health Accounts, 2013, rielaborazione CREMS

**TABELLA 2**

Variazioni nella suddivisione percentuale di spesa pubblica per funzioni: periodo 1990-2009

FUNZIONI	1990	2009	Variazione
Servizi generali	12,8%	13,4%	0,6%
Difesa	6,8%	7,1%	0,3%
Ordine pubblico e sicurezza	8,9%	7,9%	-1,1%
Affari economici	5,1%	4,5%	-0,6%
Protezione dell'ambiente	2,9%	3,3%	0,4%
Abitazioni e territorio	1,7%	1,9%	0,0%
<b>Sanità</b>	<b>32,3%</b>	<b>37,0%</b>	<b>4,7%</b>
Protezione sociale	4,2%	5,0%	0,8%
Attività ricr., culturali, di culto	2,2%	2,4%	0,1%
<b>Istruzione</b>	<b>23,1%</b>	<b>17,7%</b>	<b>-5,4%</b>

Piero Giarda, Elementi per una revisione della spesa pubblica spesa per consumi collettivi, produzione di servizi pubblici ceduti a titolo gratuito al cittadino (2012)<sup>1</sup>

denza non poteva essere mantenuta, a meno di compiere tagli in altri settori/funzioni. Come conseguenza, successivamente, è stata sottratta alla sanità parte del fondo interno di finanziamento cresciuto in precedenza.

La riduzione progressiva del personale sanitario occupato rappresenta un trend negativo interno al sistema che sta suscitando grande preoccupazione. Da un'indagine ministeriale sul personale occupato di circa tre anni fa è emerso che nell'arco di dieci anni andranno in pensione: il 58,5% dei medici di medicina generale, il 28,5% degli Infermieri (nel SSN), il 60,8% dei medici nel SSN e il 61,1% del personale amministrativo.

Questa condizione è conseguenza delle scelte pregresse: la riduzione del numero di concorsi pubblici ha determinato meno inserimenti, con come risultato una popolazione di operatori via via più vecchia rispetto al previsto, tale situazione costituisce un'ulteriore complicazione in un contesto di popolazione che invecchia. A livello di numeri, dati relativi al 2013 provenienti dal Ministero della Salute riferiscono che i medici di medicina generale in servizio, con oltre 27 anni di anzianità dalla laurea, sono 29 mila su 45 mila (presupponendo laurea a 26 anni a cui si aggiungono 27 anni di servizio, otteniamo 53 anni: si tratta di una popolazione che entro 10 anni andrà in pensione). Questa tendenza, oggi preoccupante, era leggibile se consideriamo che la popolazione con oltre 27 anni di servizio nel 2006 era pari a 9 mila su un totale di 47 mila, mentre già nel 2011 era rilevabile una numerica di 27 mila

figure su 46 mila. Tuttavia, la mancanza di risposte efficaci per favorire l'ingressi di nuove figure formate, ha impedito di contrastare il problema a cui si è cercata soluzione negli ultimi accordi con l'aumentando del massimale di pazienti previsto per il medico di medicina generale.

#### FOCUS SULLA REUMATOLOGIA: STIMA NUMERO DI REUMATOLOGI IN SERVIZIO IN ITALIA

Focalizzando l'attenzione sull'ambito reumatologico, i pazienti con malattie reumatiche in Italia sono stati stimati a circa 372.000 e si tratta probabilmente di una sottostima in quanto calcolati sulla base dei codici di esenzione per patologia. Per quanto riguarda le strutture in cui esercitano i reumatologi sono state contate: 59 strutture ospedaliere semplici, 38 complesse, 95 territoriali. Ipotizzando di avere 2 reumatologi per ciascuna struttura ospedaliera semplice, 6 per ogni complessa e 1 per ogni territoriale, possono essere stimate circa 440 figure professionali, anche se probabilmente di più. I posti affidati in specialità nel 2017 sono stati 45. Considerando la riduzione del personale del 50% nei prossimi 10 anni e il tasso di scambio annuo fra pensionamenti e ingressi in specialistica, la reumatologia rispetto ad altre branche risulta ancora in equilibrio. Tuttavia, anche questa categoria risente di un carico sempre maggiore sia dal punto di vista della mole di pazienti in gestione che da quello delle responsabilità affidata in merito alla scelta della terapia. È necessario quindi che i professionisti siano consapevoli di quanto sta

accadendo per organizzare e gestire al meglio le unità operative reumatologiche.

## IL PROBLEMA DELLA CRONICITÀ

Sulla base delle osservazioni condotte più recenti, è emerso come il paziente cronico comporti ingenti costi per il sistema. Negli ospedali i pazienti cronici rappresentano la maggior parte degli accessi e consumano da solo la maggior quota di risorse destinate all'assistenza dei pazienti. Questo dato riflette una condizione comune rilevata tanto in Italia nelle diverse realtà regionali quanto a livello internazionale. Dati danesi, ad esempio, riportano che il 10% della popolazione impiega il 73% delle risorse destinate all'assistenza. Dati simili sono stati presentati a livello nazionale secondo cui in Veneto ad esempio il 21% della popolazione (cronici) consuma il 75% delle risorse. La Regione Lombardia ha condotto analisi approfondite in merito al tema: nel 2012 sono stati assistiti poco più di 10 milioni di cittadini di cui 3,2 milioni cronici; la sola frazione di cronici (31% popolazione) è stata responsabile del 79,6% della spesa (**Tabella 3**).

L'analisi dei dati lombardi consente di osservare l'impatto della popolazione cronica sul totale degli assistiti scorporando per componenti: i cronici sono stati responsabili del 67,4% della spesa per prestazioni assistenziali, del 81,4% della spesa per ricoveri, hanno consumato l'86,7% della spesa farmaceutica e il 94,6% della spesa in file F. Un quadro simile fa comprendere come il sistema di assistenza debba essere rimodulato considerando le attuali caratteristiche della popolazione (anziana e con alto tasso di cronicità), per affrontare il periodo futuro è necessario l'efficientamento della gestione del sistema e dei servizi con spostamento dell'asse di assistenza sul territorio e a domicilio.

### TABELLA 3

Composizione della spesa sanitaria e percentuale sul PIL (2000-2014)

	Prestazioni Ambulatoriali	Ricoveri	Prestazioni Farmaceutiche	File F	TOTALE
ASSISTITI RL 2012	€ 2.796.145.228	€ 4.750.212.115	€ 1.879.752.851	€ 855.352.331	€ 10.281.462.525
CRONICI 2012	€ 1.883.717.698	€ 3.864.832.776	€ 1.630.542.802	€ 808.783.523	€ 8.187.876.799
Incidenza %	67,4%	81,4%	86,7%	94,6%	79,6%

## TREND EPIDEMIOLOGICO: INVECCHIAMENTO DELLA POPOLAZIONE

Il problema della cronicità assume una particolare rilevanza in considerazione del progressivo invecchiamento della popolazione. Da dati ISTAT, si osserva una popolazione over novantenne in crescita, in prevalenza femminile. Dopo la seconda guerra mondiale si è assistito al boom economico e baby boom, a cui è seguita una riduzione sempre più accentuata della natalità, parzialmente attenuata dal subentro del processo di immigrazione, generante un quadro complessivo negativo. L'aumento della popolazione anziana e cronica e un finanziamento di fondi sempre più difficile da ottenere ha fatto sì che crescesse il carico sul personale, destinato ad essere sottorganico come sopra discusso.

### QUALI STRADE PERCORRIBILI?

In considerazione dei trend negativi segnalati sono state individuate tre strade percorribili:

- » l'immobilismo con conseguente deterioramento del servizio offerto;
- » la riorganizzazione del servizio legata alla ricerca di efficienza (imposta dall'alto, reti, personale);
- » l'inserimento della sanità integrativa.

La strada più semplice è l'immobilismo, scelta di convenienza comportante però il deterioramento del servizio, una cui possibile soluzione può essere il successivo inserimento della sanità integrativa. Una risposta migliore dal punto di vista dell'efficientamento si rintraccia invece nella riorganizzazione, ad esempio attraverso la revisione della rete di offerta (popolazione servita, tempi di accesso ai servizi, volumi/qualità, spazi, tecnologie).

In un mondo in cui crescono i volumi serviti, mentre si ha mancanza di crescita del volume dei professionisti, a cui si chiede in compenso un maggior carico di lavoro e ampliamento del ruolo, le ripercussioni sul piano organizzativo sono notevoli, rendendo necessaria un'importante riorganizzazione. In definitiva, la vera sfida in ambito sanitario non risiede solo nella gestione delle risorse limitate, ma anche e soprattutto nella risoluzione dei problemi a livello organizzativo.

## LA CLINICAL GOVERNANCE COME STRUMENTO DI MONITORAGGIO DELL'APPROPRIATEZZA NELLA FILIERA DEL FARMACO: LEADERSHIP E MANAGEMENT IN SANITÀ

Sono state individuate 4 dimensioni fondamentali per una buona gestione in sanità:

- » **strategia:** serve avere una strategia di azione, un piano sulla cui base gestire il presente e progettare la sopravvivenza futura;
- » **leadership:** è fondamentale una buona leadership in grado di creare motivazione e guidare verso la concretizzazione della strategia;
- » **controllo:** una buona gestione necessita della misurazione e verifica degli esiti e processi;
- » **organizzazione:** è necessario coordinare al meglio le parti e porre in condizione di produrre.

In Italia un problema risiede nell'organizzazione della pubblica amministrazione e del personale impiegato. Esiste un eccesso di rete dell'offerta che porta a un uso non efficiente delle risorse, e si coglie la necessità di una riorganizzazione professionale. L'organizzazione può essere definita come il complesso delle modalità secondo le quali viene effettuata la divisione del lavoro in compiti distinti e quindi viene realizzato il coordinamento fra tali compiti. Alla base di questo coordinamento deve essere presente una figura di riferimento in possesso di competenze tecniche in grado di indirizzare le altre componenti. In ambito sanitario esiste una sovrapposi-

zione fra la leadership classica, quella di tipo psicologico/organizzativo e quella di ambito professionale: può essere eletto capo una figura in possesso di buone competenze organizzative o tecnico/professionali.

Le cinque principali modalità di coordinamento comprendono: l'adattamento reciproco, la supervisione diretta, la standardizzazione (definizione dei processi operativi e delle sequenze di lavoro), la standardizzazione dei risultati (degli output), la standardizzazione delle conoscenze e delle capacità specificando il tipo di formazione che l'operatore deve possedere per svolgere quel compito. In sanità sono tutte adottate, ma le principali sono la supervisione diretta e la standardizzazione delle sequenze di lavoro. Segue la standardizzazione delle procedure con applicazione dei piani diagnostici terapeutici, che corrisponde alla risposta attuale al problema dell'incremento assoluto di attività. Riconosciuto il ruolo fondamentale dei PDTA, si sta procedendo verso le creazioni di questi piani per un sempre maggiore numero di patologie. Questi piani non sono sempre applicabili, ma sono utili in quanto corrispondenti ad un adeguamento delle linee guida ai contesti locali.

## INTRODUZIONE AL CONCETTO DI PERFORMANCE ECONOMICA, ORGANIZZATIVA E DI PROCESSO

*"If you can't measure it, you can't manage it"*

Non è possibile gestire ciò che non si misura: si tratta di una frase di indirizzo per la gestione in sanità. La misurazione della performance ha un ruolo importantissimo per indirizzare le scelte e sta acquisendo un ruolo sempre più importante a livello di gestione e amministrazione. Tuttavia, i sistemi di misurazione della performance devono essere ben collegati agli obiettivi strategici; infatti, se non correttamente pianificati e collegati con la strategia aziendale nel medio-lungo termine rischiano di non generare i comportamenti desiderati.

Gli elementi di un buon sistema di misurazione della performance includono l'individuazione di:

- » una dimensione a cui riferirsi;

- » un indicatore come strumento di valutazione;
- » un razionale (è necessario sapere esattamente che cosa misurare);
- » un'espressione di calcolo;
- » un target (risultato atteso).

Per *indicatore* si intende una grandezza, indistintamente un valore assoluto o un rapporto, espressa sotto forma di un numero volto a favorire la rappresentazione di un fenomeno relativo alla gestione aziendale e meritevole d'attenzione da parte di stakeholder interni (amministratori, management) o esterni (cittadini, associazioni, altri enti, etc.).<sup>2</sup>

Per *Performance target* si intende il risultato che un soggetto si prefigge di ottenere; ovvero il valore desiderato in corrispondenza di un'attività o processo. Tipicamente questo valore è espresso in termini quantitativi entro uno specifico intervallo temporale e può riferirsi a obiettivi sia strategici che operativi.<sup>2</sup>

Un buon indicatore deve essere:

- » rilevante e pertinente rispetto ai bisogni della collettività, alla missione istituzionale, alle priorità politiche ed alle strategie dell'amministrazione;
- » specifico e misurabile in termini concreti e chiari;
- » tale da determinare un miglioramento della qualità dei servizi erogati e degli interventi;
- » riferibile ad un arco temporale determinato;
- » commisurato al valore di riferimento derivanti da standard definiti a livello nazionale e internazionale, nonché da comparazioni con amministrazioni omologhe;
- » confrontabile con le tendenze dell'attività dell'azienda con riferimento, ove possibile, almeno al triennio precedente;
- » correlato alla quantità e alla qualità delle risorse disponibili.

Per quanto riguarda l'Italia sono stati sviluppati una serie di indicatori in ambito sanitario da parte del Ministe-

ro dell'economia e della finanza (MEF-Sanita) discendenti dalla legge di stabilità del 2016, con cui lo Stato entra nelle competenze delle Regioni per la gestione sanitaria in generale e delle strutture nello specifico.

L'analisi della situazione può avvenire attraverso la conduzione di audit clinici e organizzativi in seguito a definizione di obiettivi specifici del processo di auditing, considerati tipicamente per le Regioni in Piano di rientro. Alla conduzione di audit clinici e organizzativi seguirà la definizione di un programma di interventi finalizzati alla risoluzione delle criticità evidenziate e la definizione di sistemi di monitoraggio.

Esempi di valori obiettivo possono essere:

- » la dotazione organica teorica di personale per disciplina (calcolato in funzione delle giornate di degenze/prestazioni erogate e dei requisiti di accreditamento previsti dalla manovra regionale in materia di autorizzazione ed accreditamento laddove applicabili);
- » il costo di farmaci per giornata di degenza per disciplina;
- » il costo di beni sanitari (escluso farmaci) per giornata di degenza.

L'adozione del sistema di indicatori di performance riflette la tendenza al centralismo teorico verso cui stiamo muovendo in Italia in ambito sanitario sulla base dello sviluppo della normativa:

- » L. 208/15: Legge di stabilità 2016;
- » DM 70/15: Definizione degli standard qualitativi, strutturali, tecnologici e quantitativi relativi all'assistenza ospedaliera;
- » DLGS 74/17: Valutazione della performance dei dipendenti pubblici.

## CONCETTO DI EFFICIENZA NEL FARMACO

Il concetto di efficienza relativo ad un farmaco riassume una serie di componenti dotate ciascuna di specifica modalità di misurazione ed esito. Il concetto di efficienza si

declina infatti in: efficienza di acquisto, efficienza di acquisto per il trattamento, efficienza per il provider (ospedale), efficienza di trattamento (outcome). L'efficienza può essere misurata quindi a diversi livelli a seconda dell'esito che si vuole perseguire/misurare. L'efficienza di acquisto fa riferimento al semplice costo del farmaco, considera il costo da fustella/ ex-factory/ finale e può essere misurata secondo defined daily dose (DDD). A partire dalla definizione di efficienza di acquisto, a seconda delle necessità, è possibile arrivare a definire l'efficienza di acquisto per trattamento sulla base del costo annuo paziente tratta-

to che considera i costi di infusione e mantenimento e successivamente si può ricavare l'efficienza per provider sulla base del costo per provider che considera il costo di trattamento comprensivo di somministrazione e spesa farmaceutica. Infine, può essere valutata l'efficacia di trattamento (di esito) sulla base del costo per risultato considerando il costo del singolo paziente in target. Il costo per risultato è, in definitiva, quello di maggiore interesse, consente di comprendere la reale efficacia del farmaco adottato nello specifico modo, nella specifica struttura e in specifico paziente.

## TAKE HOME MESSAGES

- » Conviene affrontare le prossime sfide: si ha un evidente problema di cambio generazionale, si ha in futuro una riduzione del personale medico del 50%, è necessario affrontare questo cambiamento con una buona programmazione.
- » Abbiamo necessità di concentrare le attività sull'importanza (ranking) della specializzazione: serve definire priorità nelle attività.
- » I PDT permettono di ottenere miglioramenti dello standard, che è la maggioranza dei casi ma non sempre.
- » Il PDT da solo non serve, esiste la decisione/responsabilità clinica.
- » Interessa non solo il costo ma il rapporto costo-efficacia.
- » Importanza della libertà di scelta clinica anche ai fini della responsabilità.
- » Serve essere a conoscenza del quadro attuale per gestire al meglio la situazione con quello che si ha a disposizione.

## BIBLIOGRAFIA

1. Piero Giarda, Elementi per una revisione della spesa pubblica spesa per consumi collettivi, produzione di servizi pubblici ceduti a titolo gratuito al cittadino (2012).
2. Delibera CiVIT 89/2010.

# Aspetti farmacoeconomici e di governo della spesa farmaceutica

**Prof. Giorgio Lorenzo Colombo** | Università degli Studi di Pavia, Dipartimento di Scienze del Farmaco| S.A.V.E. Studi Analisi Valutazioni Economiche, Milano

Dopo aver considerato gli aspetti farmacologici e clinici e quelli di tipo organizzativo-gestionale connessi all'impiego dei biosimilari, con specifico riferimento all'ambito reumatologico, è utile affrontare anche gli aspetti farmacoeconomici del tema. Per farlo partiamo definendo alcuni concetti generali di farmacoeconomia e di Health Technology Assessment (HTA) per poi affrontare direttamente gli aspetti farmacoeconomici legati ad artrite reumatoide e all'impiego dei farmaci biotecnologici/biosimilari.

## LA POLITICA DELLA SALUTE E IL MUTAMENTO IN ATTO NEL GOVERNO DELLA SPESA FARMACEUTICA

Il dibattito sui costi dell'assistenza sanitaria ha assunto negli ultimi anni una netta centralità politica, sottoponendo la spesa farmaceutica a continue verifiche e proiezioni volte a saggiare la "tenuta" di medio e lungo periodo. La stabilità delle risorse pubbliche, di cui la spesa farmaceutica è una percentuale, fa sì che l'attuale domanda crescente di salute e tecnologia a costi crescenti debba essere affrontata con risorse non altrettanto in crescita e limitate. Questa condizione ha innescato una serie di mutamenti nel governo della spesa sanitaria pubblica volti a garantire la sostenibilità nell'ottica dello "spendere meno", ma soprattutto dello "spendere meglio", non essendo più possibile apportare semplici tagli trasversali. Per quanto riguarda lo spendere meno, come testimoniano tutte le regioni in piano di rientro, si è assistito ad uno spostamento della spesa verso altri attori: il cittadino, il produttore, il distributore e il medico. Tale spostamento, sebbene efficace nel breve termine, deve essere contenuto entro certi limiti; sappiamo

ad esempio che un eccessivo inasprimento del ticket rischia di inficiare l'aderenza alla terapia, così come eccessive pressioni su produttori, distributori e medici possono portare a distorsioni del sistema e all'arresto dell'accesso all'innovazione. In un'ottica di ricerca della sostenibilità di più ampio respiro, è bene quindi focalizzare l'attenzione sullo spendere meglio che, in un sistema in cui le risorse a disposizione restano stabili, corrisponde a una loro adozione tale da apportare più salute a parità di risorse. Fra i meccanismi alla base dello spendere meglio troviamo:

- » la maggiore selettività nell'ammettere la rimborsabilità ai prodotti sulla base di criteri di efficacia ed economicità, ovvero il ricorso a Health Technology Assessment, HTA;
- » il perseguimento dell'appropriatezza prescrittiva;
- » l'impiego di farmaci con brevetto scaduto (equivalenti e biosimilari);
- » l'adozione di percorsi diagnostico terapeutici assistenziali (PDTA) in grado di ridurre la variabilità di trattamento tramite dei percorsi condivisi.

Procediamo allora con la descrizione di questi meccanismi con riferimento al tema di nostro interesse.

## HEALTH TECHNOLOGY ASSESSMENT (HTA): CONCETTI GENERALI

Il primo punto consiste nel ricorso all'HTA per la valutazione economica dei farmaci. L'HTA è un processo multidisciplinare di valutazione delle tecnologie sanitarie, il cui scopo è di valutare gli effetti reali o potenziali di una tecnologia e il loro impatto sull'intero ciclo di vita del

prodotto, oltre che le conseguenze che l'introduzione o l'esclusione di un intervento ha per il sistema sanitario, l'economia e la società. Si tratta quindi di una valutazione che include tanto i costi quanto le conseguenze dei trattamenti considerati, secondo un processo multidisciplinare che parte dalle proprietà tecniche quali efficacia, sicurezza, impatto dei costi e percorsi diagnostico terapeutici sino a considerare come la tecnologia interviene nella pratica clinica e sugli aspetti epidemiologici, organizzativi e legali.

Per affrontare il tema dell'HTA, è utile considerare un indicatore fondamentale nelle valutazioni economiche dei farmaci: l'Incremental Cost Effectiveness Ratio (ICER). Un esempio per comprendere: ipotizziamo di pensare a un nuovo prodotto in commercio in ambito oncologico, una nuova linea terapeutica con un costo paziente pari a €10.000 che si aggiunga a una linea consolidata in ambito oncologico. Supponiamo poi che gli studi clinici su sopravvivenza abbiano dimostrato che questo prodotto sia in grado di aumentare la speranza di vita di sei mesi, corrispondente a 0,5 anni. Rapportando €10.000 (costo terapia) su 0,5 (efficacia misurata in termini di speranza di vita) otteniamo un ICER corrispondente all'incremento di costo di una tecnologia sull'incremento di salute che risulta pari a €20.000, ovvero il costo di un anno di vita salvato. È importante avere consapevolezza di cosa sia un ICER trattandosi di un indicatore perno per le valutazioni economiche

in sanità, spesso alla base delle decisioni in merito a prezzo e rimborso dei farmaci.

## STUDI DI COSTO DELLA MALATTIA: MALATTIE REUMATICHE

Fra gli elementi a supporto delle valutazioni di HTA, non possono mancare gli studi di costo della malattia; è infatti fondamentale conoscere quale sia l'impatto economico della patologia che i farmaci di interesse vanno a trattare. Gli studi di costo della malattia (Cost of Illness - COI) stimano i costi complessivi (diretti e indiretti) di una particolare patologia (o di un evento clinico) in una popolazione in un dato periodo temporale, tipicamente rapportato a un anno per comodità espositiva e sono volti a identificare l'impatto sul sistema sanitario e sulla collettività. Il costo della malattia varia a seconda della tipologia di costi considerata e della prospettiva di osservazione. Fatte queste premesse, focalizziamo l'attenzione sugli studi di costo delle malattie in ambito reumatologico in Italia e su quali sono l'indicazione in ambito gestionale. Dalla letteratura reperiamo dati variabili in merito ai costi dell'artrite reumatoide in Italia (**Tabella 1**).

Dalla **Tabella 1** emerge una certa variabilità fra gli studi, viene sottolineato l'importante impatto sociale della patologia e osserviamo che i costi si riducono se consideriamo la prospettiva del sistema sanitario. Lavori più recenti riportano un costo della malattia complessivo inferiore,

### TABELLA 1

Studi di costo dell'artrite reumatoide in Italia

Author, year of publication	Leardini et al., 2002* (36)		Osservatorio Sanità e Salute, 2008 (11)		Censis- ANMAR-SIR, 2008 (38)		Della Rossa et al., 2009 (10)		Cerra et al., 2009 (6)	
Perspective of analysis	Social		Social		Patient		Social		Healthcare system	
Cost items	Euro	%	Euro	%	Euro	%	Euro	%	Euro	%
<b>Direct costs</b>	10,726	63%	3,630	33%	5,891	48%	6,233	97%	902	100%
Medical direct costs	3,225	19%	3,630	33%	771	6%	2,405	38%	3,902	100%
Non medical direct costs	7,501	44%	-	-	5,120	42%	3,828	59%	-	-
<b>Indirect costs</b>	6,229	37%	7,367	67%	6,450	52%	215°	3%	-	-
<b>Total costs</b>	16,955	100%	10,997	100%	12,341	100%	6,448	100%	3,902	100%

\*Cost data have been calculated as weighted mean of the original cost data: °it included the loss of income from work absenteeism due only to specialist (rheumatology) visits.

Turchetti et al, The social cost of rheumatoid arthritis in Italy: the results of an estimation exercise, *Reumatismo*, 2013; 65 (6): 271-277<sup>1</sup>

anche grazie ai miglioramenti apportati con la terapia biologica. Un altro aspetto di interesse, valido per l'artrite come per altre patologie autoimmuni, è la correlazione diretta fra costo della malattia e il livello di gravità della stessa. La disponibilità di terapie che, sebbene più costose, consentono di mantenere il paziente in stadi di malattia meno gravi, permette comunque di raggiungere un bilanciamento di spesa, comportando benefici maggiori in termini di salute per il paziente che necessita di minor assistenza sanitaria. Dall'osservazione dei dati di letteratura emerge inoltre che il costo per paziente aumenta tanto più è lungo il tempo di malattia. Gli studi di costo della malattia così ci permettono di ottenere informazioni da impiegare in valutazioni economiche più complesse, quali studi di costo efficacia. Grazie agli studi di costo della malattia possiamo sapere quanto la patologia impatta economicamente, ma anche stabilire correlazioni rispetto ad altri aspetti quali gravità e durata della malattia che sono i principali driver di costo.

### QALYS E VALUTAZIONE ECONOMICA

Nella determinazione dell'ICER, al denominatore vengono riportate misure di efficacia variabili a seconda della patologia e/o obiettivi di studio, fra queste misure una di fondamentale importanza consiste nel Quality Adjusted Life Years (QALY, anni di vita pesati per la qualità). Si tratta di un indicatore molto importante soprattutto nel caso di patologie croniche quali l'artrite reumatoide, altamente impattanti sulla qualità di vita e tendenti a peggiorare nel tempo. Questo indicatore, ampiamente usato nelle valutazioni economiche, consente la confrontabilità tra i diversi interventi che saranno oggetto di analisi delle Autorità e enti sanitari competenti in materia. La sostenibilità dei valori di ICER calcolati è valutata diversamente nei diversi stati e sono identificati valori generalmente rientranti in range più o meno ampi. I valori soglia per gli ICER sono definiti dal decisore pubblico sulla base della disponibilità di risorse per la gestione della spesa farmaceutica, e definiscono quanto il decisore pubblico sia disposto a spendere, quale sia un prezzo ragionevole per ogni anno di vita salvato per esempio; tale valore è tendenzialmente in linea con il prodotto interno lordo (intorno ai € 28.000 per l'Italia).

Secondo il NICE (National Institute for Health and Care Excellence) una tecnologia è adottata e rimborsata dal sistema sanitario pubblico nel caso in cui abbia un valore di ICER pari o inferiore a €22.000, sotto questa cifra è rimborsata tout court sulla base della proposta dell'azienda. Tra €20.000 e €30.000 è possibile che venga chiesta la rimborsabilità condizionata, mentre se superiore a €30.000 non è valutata positivamente la rimborsabilità del prodotto ed è possibile che l'Autorità chieda all'azienda una riduzione di prezzo, non ritenendo costo-efficace il prodotto a tale prezzo. Lo stesso vale per l'Italia, dove il valore soglia per l'ICER è fissato da AIFA a circa €40.000 per anno di vita salvato.

Per quanto concerne l'ambito reumatologico, una meta-analisi pubblicata su Plos One 2 riporta il valore di ICER calcolato per gli inibitori del TNF in uso in diversi setting di pazienti. Lo studio ha incluso 41 analisi farmacoeconomiche e indicato una notevole variabilità (ICER fra €39.000 e €1.273.000/QALY) nel caso di impiego in pazienti naive ai fattori modificanti la malattia (DMARDs), mentre i valori di ICER risultano variare fra €12.000 e €708.000 in pazienti dimostranti una risposta insufficiente ai DMARDs. Considerando il parere del NICE in merito all'impiego dei TNF inibitori in pazienti mai trattati con DMARDs o trattati con DMARDs in modo fallimentare, espresso in un appraisal consultant document,<sup>3</sup> leggiamo che nei pazienti con malattia severa trattati con metotrexato e DMARDs non precedentemente trattati con metotrexato il valore dell'ICER è piuttosto elevato, collocandosi tra €50.000 e €68.000. Se invece analizziamo quelli trattati precedentemente con metotrexato in maniera fallimentare, l'ICER oscilla tra i €34.700 e €41.000 divenendo quindi accettabile dal punto di vista delle agenzie regolatorie internazionali. Il trattamento in pazienti con artrite reumatoide moderata che hanno fallito con metotrexato prevede un ICER invece un po' più elevato (ICER 37.000-52.000). Si coglie quindi il senso di introdurre i farmaci biologici con specifica indicazione e non su tutti i pazienti.

Dopo aver definito se una tecnologia può essere adottata e a quale costo, grazie alle valutazioni di costo-efficacia, per svolgere ulteriori indagini di HTA è importante anche disporre del dato epidemiologico per capire in che misura

il trattamento andrà ad impattare sul sistema sulla base della numerica di pazienti.

## APPROPRIATEZZA PRESCRITTIVA

L'appropriatezza definisce un intervento sanitario correlato al bisogno del paziente (o della collettività), fornito nei modi e nei tempi adeguati, sulla base di standard riconosciuti, con un bilancio positivo tra benefici, rischi e costi. L'appropriatezza corrisponde alla misura dell'adeguatezza delle azioni intraprese per trattare uno specifico stato patologico, secondo criteri di efficacia ed efficienza che coniugano l'aspetto sanitario a quello economico. L'attenta misurazione di tale aspetto consente l'individuazione e correzione di comportamenti devianti comportanti un dispendio non appropriato di risorse. È un concetto dinamico, condizionato dall'evoluzione della domanda (a sua volta legata al modificarsi, per esempio, del profilo delle patologie note, al comparire di malattie nuove, al progresso tecnologico) e dalla variabilità della disponibilità della spesa sanitaria, soggetta alle mutazioni dell'economia mondiale e nazionale. La scelta appropriata coincide quindi con la somministrazione del farmaco giusto al paziente giusto, compatibilmente con le evidenze a disposizione e i vincoli di spesa. Alla base di questa misurazione si trovano specifici indicatori volti a misurare ad esempio: correttezza di diagnosi, dosaggio, posologia, durata della terapia, presenza di interazione con altri farmaci, costo del farmaco rispetto alle altre alternative. La prescrizione dei farmaci biotecnologici, come quelli convenzionali e a maggior ragione dato il costo elevato, deve avvenire sulla base di criteri di appropriatezza.

## IMPIEGO DI FARMACI CON BREVETTO SCADUTO (EQUIVALENTI E BIOSIMILARI)

L'impiego dei farmaci a brevetto scaduto, generici e biosimilari, in luogo dei corrispettivi farmaci branded/originatori è un meccanismo di controllo della spesa farmaceutica in grado di aumentare l'efficienza del sistema economico agendo sulla concorrenzialità e sti-

molando la "price competition" dei produttori. Questa strategia consente di adottare farmaci meno costosi a parità di efficacia e di liberare, come conseguenza, risorse da investire in altre forme di tecnologia, magari più innovative e costose. L'innescò del meccanismo concorrenziale sul prezzo è uno strumento sicuramente importante che consente di risparmiare risorse senza pianificare azioni coercitive sugli operatori sanitari. Se l'impiego dei generici ha caratterizzato il passato, ora il focus si sposta sui biosimilari, con la debita necessità di considerare le differenze fra i medicinali di sintesi chimica e i biotecnologici.

Il mercato globale dei farmaci biologici è in crescita e destinato a rappresentare in breve tempo il 30% circa in valore del mercato farmaceutico complessivo. D'altro canto, sappiamo che una buona quota di farmaci biologici ha perso recentemente o è prossimo a perdere la copertura brevettuale (etanercept, infliximab, adalimumab, insulina glargine, rituximab, peg-figrastim, trastuzumab, follitropina alfa), lasciando spazio allo sviluppo e commercializzazione di prodotti ad essi biosimilari. Secondo stime IQVIA il risparmio di spesa pubblica cumulativo dei 5 maggiori mercati UE (Germania, Francia, Italia, Spagna, U.K) e U.S. potrebbe aggirarsi fra i 49 e 98 milioni di euro entro il 2020.<sup>4</sup> L'entità del risparmio dipende dalle diverse disposizioni adottate a livello dei singoli sistemi sanitari (politiche di sviluppo e implementazione).

Per quanto concerne l'Italia, la procedura negoziale del prezzo per il biosimilare è condotta da AIFA con il produttore (Delibera CIPE 1° febbraio 2001) e ha come riferimento una riduzione del prezzo, pari ad almeno il 20% rispetto al prezzo del farmaco di riferimento. Considerando l'ingente spesa per farmaci biologici in Italia e i possibili risparmi stimati grazie all'impiego dei biosimilari, si comprende la tensione esercitata dal nostro sistema pubblico, basato su un meccanismo di risorse stabili, verso la loro crescente adozione, rintracciando in essi un meccanismo efficace di contenimento della spesa. L'impatto dei biosimilari sulla riduzione del prezzo in Europa è stato riportato in varie analisi fra cui quelle IQVIA.<sup>5</sup> L'ingresso in commercio dei biosimi-

lari porta inevitabilmente alla riduzione del prezzo dei biotecnologici, consentendo la liberazione di risorse diversamente spostabili e impiegabili. In **Figura 1** è riportato un esempio di effetto di impiego del biosimilare sulla variazione di prezzo dell'originator, considerando il caso degli anti-TNF.

In generale, l'abbassamento del prezzo e la penetrazione del mercato variano a seconda della riduzione del prezzo dell'originator. In alcune classi terapeutiche, l'abbassamento del prezzo del prodotto di riferimento può limitare la penetrazione del mercato del biosimilare. Maggiore è il taglio del prezzo sul prodotto di riferimento, minore è l'impatto dei biosimilari.

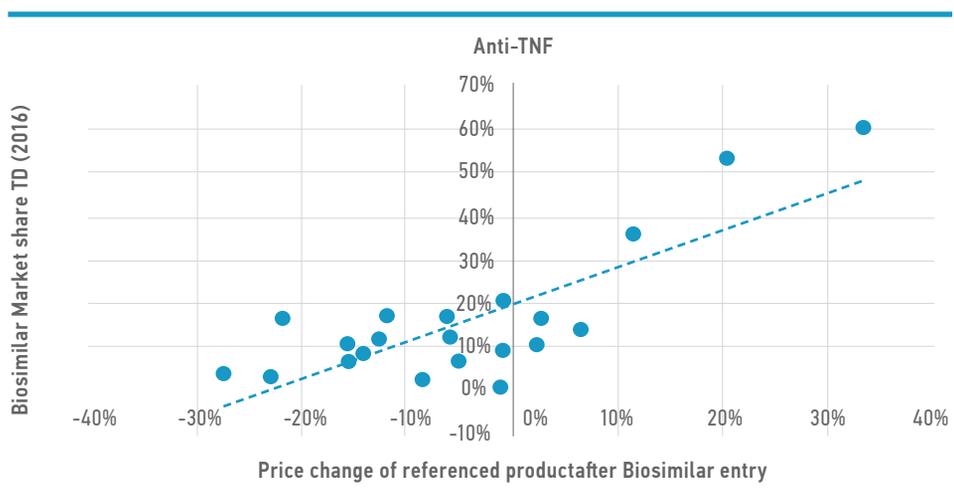
**BIOSIMILARI E POSIZIONE AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO (AIFA): SECONDO POSITION PAPER**

Il position statement AIFA 2018 presenta la posizione ufficiale dell'Agenzia sul tema dell'utilizzo dei farmaci biosimilari.<sup>6</sup> Nel momento in cui si avvicinano alla scadenza brevettuale numerosi farmaci biologici, AIFA ha voluto chiarire gli aspetti scientifici, regolatori e normativi che riguardano i farmaci biosimilari. Si tratta di medicinali sviluppati in modo da risultare essenzialmente simili ai medicinali biologici già autorizzati per efficacia, qualità e sicurezza, rispetto ai quali possiedono il medesimo apporto beneficio-rischio. In particolare, si

è affermata la necessità di fare chiarezza circa concetti di intercambiabilità e di sostituibilità. Rispetto al precedente Position Paper 2013, il nuovo documento contiene alcune novità. Una fra tutte l'affermazione del principio dell'intercambiabilità: "Come dimostrato dal processo regolatorio di autorizzazione, il rapporto rischio-beneficio dei biosimilari è il medesimo di quello degli originatori di riferimento. Per tale motivo, l'AIFA considera i biosimilari come prodotti intercambiabili con i corrispondenti originatori di riferimento". L'Agenzia afferma poi che le considerazioni in merito all'intercambiabilità valgono tanto per i pazienti naïve quanto per i pazienti già in cura. È fatta, inoltre, maggiore chiarezza sull'iter per la valutazione della biosimilarità: "È condotto, dall'Agenzia europea dei medicinali (EMA) e dalle autorità regolatorie nazionali, al massimo livello di conoscenze scientifiche e sulla base di tutte le evidenze disponibili" non sono quindi necessarie "ulteriori valutazioni comparative effettuate a livello regionale o locale". Intercambiabilità non significa sostituibilità automatica, c'è sempre un placet del medico che deve dare il avallo. In merito alla sostituibilità automatica dei biosimilari, la legislazione europea ha affidato alle Autorità nazionali competenti dei differenti Stati Membri autonomia decisionale e legislativa in materia. In Italia AIFA definisce che la decisione finale in merito all'intercambiabilità fra originatore e biosimilare è lasciata

**FIGURA 1**

Esempio di variazione di prezzo del prodotto di riferimento in seguito a commercializzazione del biosimilare: il caso degli anti-TNF



The Impact of Biosimilar Competition in Europe - IMS May 2017<sup>5</sup>

al medico, a cui, però, oltre alla prescrizione è anche affidato il compito di contribuire a un utilizzo appropriato delle risorse ai fini della sostenibilità del sistema sanitario e la corretta informazione del paziente sull'uso dei biosimilare.

Il grado di riconoscimento del ruolo del medico nella scelta del trattamento biologico è variabile da Stato a Stato. Laddove il grado di sostituibilità automatica è alto il controllo da parte del medico è minimo. La possibilità di adottare farmaci a parità di efficacia meno costosi ha fatto sì che molte regioni emanassero direttive per promuovere la prescrizione e l'utilizzo dei biosimilari quali strumento di contenimento della spesa.

L'impiego di questi medicinali comporta però alcuni aspetti critici:

- » lo switch al biosimilare necessita l'identificazione dei pazienti idonei al trattamento;
- » rischio di perdita della continuità terapeutica;
- » necessità di definire specifiche procedure di acquisizione.

### LO SWITCH: CRITICITÀ

Il tema dello switch si accompagna a una serie di criticità. La scelta spetta al clinico in presenza di determinate condizioni del paziente. L'inizio della terapia con biosimilare nel caso di paziente precedentemente in cura con originatore e rispondente al trattamento può influenzare negativamente la continuità terapeutica, dovendo avvenire con il totale consenso da parte del paziente che dovrà essere aderente alla terapia. Lo switch da originatore a biosimilare comporta una riduzione del costo di acquisto dei biofarmaci, tuttavia in caso di variazione di terapia in paziente stabile al trattamento precedente apre una questione interessante che resta ancora da approfondire: la presenza di costi sottili. Tali costi sono connessi alla necessità di selezionare i pazienti e monitorare la risposta, oltre ai costi per il tempo impiegato dal personale per discutere con il paziente, educarlo ed ottenere il consenso, e il rischio di incorrere in mancata risposta. A livello di struttura il costo

dello switch varia a seconda dei meccanismi di organizzazione dello specifico ospedale. Lo switch necessita la richiesta di consenso informato al paziente e necessiterebbe di un attento monitoraggio della terapia, aspetti quindi che implicano questioni di tipo organizzativo ed economico da considerare.

Anche il tema dell'aderenza alla terapia legato alla sostituzione di terapia merita menzione. Sappiamo che quando i farmaci sono assunti con diverso grado di deviazione rispetto al regime prescritto, possono creare alterazioni situazione-specifiche nel rapporto rischio/beneficio, sia per ridotto beneficio, sia per aumentato rischio sia per entrambe le condizioni. Numerosi studi hanno dimostrato che inadeguata aderenza e persistenza in trattamento risultano in un aumento di morbidità e mortalità per una grande varietà di malattie e, in contemporanea, in un incremento significativo dei costi correlati alla gestione della salute. Al di là delle differenze nelle definizioni esistenti in letteratura, i maggiori determinanti di adesione e persistenza sono: la tollerabilità del farmaco, la percezione di necessità/utilità da parte del paziente rispetto al singolo trattamento, l'abitudine ad assumere farmaci, l'età e il sesso. Sulla base di queste premesse possiamo dire la scelta di sostituire una terapia con un'altra, se non ne è comunicato correttamente il valore al paziente, può comportare una perdita di aderenza. Al follow-up di 6 mesi, il 23% dei pazienti aveva interrotto il biosimilare, principalmente a causa della percezione di inefficacia o eventi avversi. I ricercatori hanno ipotizzato un effetto nocebo come una possibile ragione per la sospensione. Dati simili sono stati ottenuti da uno studio nazionale in Danimarca, in cui i ricercatori hanno affermato che il 16% dei pazienti ha interrotto il trattamento, anche se l'attività della malattia sembrava non essere influenzata dallo switch.<sup>7</sup>

### L'ADOZIONE DI PERCORSI DIAGNOSTICO TERAPEUTICI ASSISTENZIALI (PDTA): RUOLO DEI PDTA

La creazione e adozione di percorsi diagnostico tera-

peutici assistenziali permette la standardizzazione delle linee guida in funzione della struttura organizzativa e del processo di erogazione delle risorse. In questo senso i PDTA sono strumenti importanti di gestione clinico-organizzativa in grado di consentire la riduzione della variabilità di trattamento e l'ottimizzazione delle risorse tramite il ricorso a percorsi condivisi.

I PDTA stimolano l'osservazione dell'insieme delle azioni da intraprendere rispetto al caso da trattare e si pongono l'obiettivo:

- » di coordinare all'interno della migliore sequenza temporale possibile l'intervento e gli apporti richiesti dai diversi soggetti coinvolti nella gestione del paziente;
- » di concentrare contemporaneamente l'attenzione sulle dimensioni dell'attività e del tempo quali oggetti da gestire per ottenere un maggior controllo sulle cause di formazione dei costi (ad esempio riducendo la variabilità nel consumo di risorse per il trattamento della medesima patologia).

L'adozione di PDTA anche per il trattamento dell'artrite reumatoide, con specifico riferimento alle possibilità di impiego di farmaci biotecnologici originatori e biosimilari, potrebbe rappresentare un importante indirizzo nella gestione razionale dei pazienti e delle risorse. Fermo restando che la gestione razionale delle risorse non significa solo perseguire il prezzo di acquisto più basso, ma una valutazione più ampia che consideri tutti gli aspetti del PDTA e i vari punti di vista:

- » del clinico perché non veda il suo ruolo ridimensionato alla sola diagnosi,
- » del paziente che vede nel clinico il suo riferimento e deve dividerne le scelte,
- » dei responsabili della spesa perché possano rispettare i budget fissati.

## FARMACOSOSTENIBILITÀ: NON SOLO IL COSTO DEL FARMACO

Una corretta valutazione economica, volta ad un processo decisionale e a rintracciare la sostenibilità di un trattamento, non giudica solo il costo direttamente correlato del farmaco, bensì valuta i benefici e il consumo di risorse complessivi. Nel caso dei farmaci biotecnologici in analisi oltre al costo di acquisto del farmaco risultano aspetti importanti da valutare:

- » la risposta al trattamento e il mantenimento della risposta in seguito ad eventuale switch;
- » il grado di aderenza/persistenza alla terapia;
- » le possibili complicanze: tipologia e frequenza;
- » gli aspetti di gestione della terapia;
- » la possibile riduzione/sospensione del trattamento in caso di risposta prolungata;
- » il comportamento prescrittivo del medico;
- » i costi di somministrazione della terapia.

Disporre di farmaci biosimilari non significa avere un mercato di biosimilari, occorre costruirlo impiegandoli e facendo in modo che gli elementi di criticità evidenziati siano correttamente gestiti, in quanto, in caso contrario, sono in grado di impattare negativamente sui costi anziché generare risparmio. L'impiego del biosimilare è bene che trovi inoltre alla base un buon grado di formazione/informazione del clinico, affinché possa essere trasferita sul paziente. Infine, la presenza di pressioni importanti verso l'uso dei biosimilari rivolte ai clinici da parte delle strutture sanitarie e autorità, può indurre a modificazione del comportamento prescrittivo quale la scelta di optare per un nuovo farmaco a brevetto, quando disponibile, anziché scegliere il biosimilare di quello in uso a brevetto scaduto.

## TAKE HOME MESSAGES

- » Il problema prioritario dei moderni sistemi sanitari consiste nella necessità di far fronte alla generale e crescente domanda di salute con risorse al contrario limitate e non destinate a crescere.
- » In questo contesto disporre di strumenti per confrontare, secondo criteri di efficacia e convenienza, progetti e tecnologie sanitarie consente di identificare una scala di priorità in base alla quale indirizzare l'uso delle risorse pubbliche; al contrario, la mancanza di un quadro complessivo delle risorse utilizzate, delle alternative impiegate e delle conseguenze delle scelte adottate può determinare decisioni subottimali.
- » L'analisi economica applicata alle attività sanitarie ha lo scopo di rendere evidente l'uso più efficiente delle risorse disponibili, non quello di ridurre la spesa. Per effettuare una scelta razionale è necessario ricercare informazioni sui consumi, le prescrizioni, le modalità di trattamento e rendere omogenee e confrontabili le alternative.
- » Con riferimento all'uso dei farmaci biotecnologici originator/biosimilari, si comprende l'importanza di condurre valutazione economiche in grado di stabilire il "valore reale" delle diverse terapie, considerandone la costo-efficacia. Rispetto alle terapie convenzionali, non biotecnologiche, queste comportano costi crescenti per il sistema sanitario, ma sono in grado di migliorare gli outcomes clinici e il controllo della malattia, oltre che generare un miglioramento della qualità di vita del paziente.
- » Per quanto riguarda la scelta fra originatore e biosimilare, dovrà essere adottata caso per caso l'alternativa con il miglior profilo di rischio beneficio per il paziente e il sistema che, sulla base delle evidenze disponibili, sia in grado di garantire una gestione razionale della terapia e delle risorse sanitarie.

## BIBLIOGRAFIA

1. Turchetti et al, The social cost of rheumatoid arthritis in Italy: the results of an estimation exercise, *Reumatismo*, 2013; 65 (6): 271-277.
2. Joensuu JT, et al, The Cost-Effectiveness of Biologics for the Treatment of Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review. *PLoS One*. 2015 Mar 17;10.
3. [www.nice.org.uk/guidance/ta375/documents/rheumatoid-arthritis-adalimumab-etanercept-infliximab-certolizumab-pegol-golimumab-abatacept-and-tocilizumab-review-id537-appraisal-consultation-document](http://www.nice.org.uk/guidance/ta375/documents/rheumatoid-arthritis-adalimumab-etanercept-infliximab-certolizumab-pegol-golimumab-abatacept-and-tocilizumab-review-id537-appraisal-consultation-document).
4. IMS, Delivering on the Potential of Biosimilar Medicines The Role of Functioning Competitive Markets 2016 <https://www.medicinesforeurope.com/wp-content/uploads/2016/03/IMS-Institute-Biosimilar-Report-March-2016-FINAL.pdf>.
5. The Impact of Biosimilar Competition in Europe-IMS May 2017 [https://www.medicinesforeurope.com/wp-content/uploads/2017/05/IMS-Biosimilar-2017\\_V9.pdf](https://www.medicinesforeurope.com/wp-content/uploads/2017/05/IMS-Biosimilar-2017_V9.pdf).
6. Position Paper AIFA farmaci biosimilari. [http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/2\\_Position-Paper-AIFA-Farmaci-Biosimilari.pdf](http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/2_Position-Paper-AIFA-Farmaci-Biosimilari.pdf) 27/03/2018.
7. Glinborg B et al, 2016 ACR/ARHP Annual Meeting Abstract Supplement. *Arthritis Rheumatol*. 2016; 68, suppl 10.

# Aspetti legali in sanità

**Prof.ssa Patrizia Comite<sup>1</sup> | Avv. Glauco Gasperini<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> Avvocato civilista esperto in ambito sanitario e rischio clinico. Insegnamento di diritto sanitario - Ciels - SSML - Istituto ad ordinamento universitario

<sup>2</sup> Penalista esperto in reati in ambito sanitario

Alla luce delle molteplici implicazioni legali delle prestazioni sanitarie, il progetto di formazione CrossManagement si è proposto di fornire nozioni anche di tipo amministrativo/giuridico, offrendo una panoramica sugli aspetti legali in sanità di maggiore interesse rispetto al tema in trattazione:

- » responsabilità giuridica dell'esercente alla professione sanitaria con particolare riferimento alla questione dell'informazione finalizzata all'acquisizione del consenso o del rifiuto al trattamento;
- » continuità terapeutica in riferimento all'ambito reumatologico;
- » diritti dei pazienti;
- » posizioni di EMA e AIFA e ruolo dei position statement sui farmaci biosimilari.

Le tematiche sono state affrontate dal punto di vista sia civilistico che penalistico, combinando aspetti più nozionistici e teorici alla trattazione di casi clinici pratici di responsabilità sanitaria.

Il tema dei position statement, già oggetto di trattazione per la parte clinica e farmacoeconomica, è stato affrontato in questa parte per l'approfondimento degli elementi più tipicamente giuridici. La posizione assunta da AIFA con il secondo position statement è risultata di rilievo, in quanto avvenuta con una determina che, sebbene si collochi fra gli ultimi posti nella gerarchia delle fonti, rappresenta un provvedimento.

Come punto di partenza nella trattazione, sono stati considerati i principi costituzionali a tutela del diritto alla salute (art. 32 cost.) che hanno ispirato la Legge n.24 del 2017 (Gelli-Bianco), recante disposizioni in materia di si-

curezza delle cure e della persona assistita, nonché in materia di responsabilità professionale degli esercenti le professioni sanitarie.

L'articolo 5 di tale Legge, afferma che gli esercenti la professione sanitaria nell'esecuzione delle prestazioni sanitarie, indipendentemente dalle finalità (preventive, diagnostiche, terapeutiche, palliative, riabilitative e di medicina legale), si attengono, salve le specificità del caso concreto, alle raccomandazioni previste nelle Linee Guida e in mancanza di queste alle buone pratiche clinico assistenziali.

Ciò significa che uno dei parametri di valutazione della responsabilità dei sanitari, tenuto conto delle peculiarità del caso specifico, è indubbiamente l'essersi attenuti a raccomandazioni contenute appunto nelle Linee guida e, in mancanza, alle buone pratiche clinico assistenziali.

## DEFINIZIONI DI LINEE GUIDA E BUONA PRATICA CLINICA

### LINEE GUIDA

Le Linee Guida corrispondono ad indicazioni provenienti da diverse fonti (circolari, regolamenti, piani sanitari, raccomandazioni), che, al di là della loro veste formale, possono rappresentare regole cautelari, valide perché fondate su requisiti di scientificità, attualità ed efficacia.

La definizione più nota di Linee Guida è quella formulata dall'Institute of Medicine nel 1992 che le definisce come "raccomandazioni sviluppate in modo sistematico per assistere medici e pazienti nelle decisioni sulla gestione appropriata di specifiche condizioni cliniche".

Il nostro Sistema Nazionale Linee Guida (SNLG) ci fornisce una definizione interessante "strumento di supporto

decisionale finalizzato a consentire che, fra opzioni alternative, sia adottata quella che offre un migliore bilancio fra benefici ed effetti indesiderati, tenendo conto dell'esplicita e sistematica valutazione delle prove disponibili, commisurandola alle circostanze peculiari del caso concreto e condividendola-laddove possibile- con il paziente o i caregivers".

## BUONA PRATICA CLINICA

Unica definizione nel Decreto Ministeriale 15 luglio 1997 "buona pratica clinica" all'allegato 1 dell'art 1 «... è uno standard internazionale di etica e qualità scientifica per progettare, condurre, registrare e relazionare gli studi clinici che coinvolgono esseri umani».

Le buone pratiche si sono affermate negli ultimi anni come pratiche per la sicurezza. La più recente letteratura specifica che sono identificabili in interventi, strategie e approcci finalizzati a prevenire o mitigare le conseguenze inattese delle prestazioni sanitarie o a migliorare il livello di sicurezza delle stesse. Esse possono includere interventi di sistema, organizzativi o di comportamento, singoli o combinati. Il focus è sulle strategie adottate.

In particolare, sono considerate pratiche per la sicurezza essenziali quelle che:

- » hanno una forte evidenza in termini di probabilità di riduzione del danno al paziente;
- » sono generalizzabili ovvero applicabili in contesti anche differenti;
- » si basano su conoscenze condivisibili anche dai pazienti, dai professionisti, dai ricercatori.

In tema di Linee Guida è interessante quanto evidenziano i giudici della Suprema Corte con riguardo ai criteri che attribuiscono rilevanza alle Linee Guida ai fini dell'accertamento della responsabilità: [Cass. pen., Sez. IV, Sent. Del 22 novembre 2013, n. 46753 (così anche Cass. Pen., IV Sez., Sent. dell'11 marzo 2013, n. 11493)] «...In ogni caso, comunque, quando si discuta della perizia del medico, affinché le linee-guida possano avere rilievo nell'accertamento della responsabilità, occorre si tratti di linee-guida che indichino standard diagnostico-terapeutici a garan-

zia della salute del paziente e che non risultino, invece, ispirate a esclusive logiche di economicità della gestione, sotto il profilo del contenimento delle spese, in contrasto con le esigenze di cura del paziente ...». La tutela della salute del paziente risulta essere il parametro primario al di là delle logiche di contenimento dei costi.

## LA RELAZIONE DI CURA CON IL PAZIENTE

La relazione di cura inizia con la presa in carico del paziente. L'art. 1, comma 2, della Legge 219 del 2017, pubblicata a gennaio del 2018, stabilisce che: è promossa e valorizzata la relazione di cura e di fiducia tra paziente e medico che si basa sul consenso informato nel quale si incontrano l'autonomia decisionale del paziente e la competenza, l'autonomia professionale e la responsabilità del medico. Contribuiscono alla relazione di cura, in base alle rispettive competenze, gli esercenti una professione sanitaria che compongono l'equipe sanitaria. In tale relazione sono coinvolti, se il paziente lo desidera, anche i suoi familiari o la parte dell'unione civile o il convivente ovvero una persona di fiducia del paziente medesimo. Si tratta di una Legge che ha recepito e tipizzato le situazioni affrontate dalla giurisprudenza negli ultimi 30 anni con riguardo all'acquisizione del consenso, o dissenso, del paziente alla prestazione sanitaria. Secondo tale Legge la relazione di fiducia tra paziente e medico, che si basa appunto sul consenso informato, inizia dalla presa in carico e prosegue, in caso di ricovero, fino alla dimissione. Poiché in questa relazione intervengono vari professionisti è possibile prospettare una responsabilità di equipe anche in senso diacronico. All'interno di questa relazione, basata dunque sul consenso, si incontrano due autonomie, da un lato quella decisionale del paziente e dall'altro quella professionale e prescrittiva del medico.

Tale evidenza assume rilievo fondamentale con riguardo ai temi affrontati oggi, ovvero in materia di prescrizione di terapie farmacologiche (biotecnologici originatori Vs. biosimilari) per il trattamento dell'artrite reumatoide.

Quanto espresso dalla Legge, tra l'altro, è in linea con il codice deontologico medico (Articolo 20) secondo cui la

relazione tra medico e paziente è costituita sulla libertà di scelta e sull'individuazione e condivisione delle rispettive autonomie e responsabilità. Il medico nella relazione persegue l'alleanza di cura fondata sulla reciproca fiducia e sul mutuo rispetto dei valori e dei diritti e su un'informazione comprensibile e completa, considerando il tempo della comunicazione quale tempo di cura.

Ne derivano dei principi importantissimi, tradotti in norme di Legge, in particolare leggiamo che "il tempo della comunicazione tra medico e paziente costituisce un tempo di cura" (art. 1, comma 8, Legge 219 del 2017). Si tratta, quindi, di un altro tema importante se solo si considera che spesso sussistono regole strutturali interne per i clinici che portano a circoscrivere i tempi dell'informazione. Ai fini della valutazione della responsabilità, tuttavia, la misura del tempo non assume rilievo giuridico; ciò che conta sono invece i contenuti ed i requisiti dell'informazione che devono essere allineati alle disposizioni normative introdotte dalla Legge 219/2017.

Per concludere sul punto, occorre evidenziare che l'informazione assume per il legislatore una rilevanza tale per cui il comma 10 dell'articolo 1 (L. 219/2017) specifica che la formazione iniziale e continua dei medici e degli altri esercenti le professioni sanitarie comprende la formazione in materia di relazione e di comunicazione con il paziente, di terapia del dolore e di cure palliative. La formazione sull'informazione diventa, quindi, obbligatoria. I medici hanno necessità di essere formati e informati su come si debba dare questa informazione perché la Legge impone determinati requisiti inderogabili per evitare di imbattersi in conseguenze giuridiche.

## **RESPONSABILITÀ GIURIDICA DELL'ESERCENTE ALLA PROFESSIONE SANITARIA**

### **RESPONSABILITÀ CIVILE**

Secondo quanto stabilito dall'art. 7 della Legge 24 del 2017 (Gelli-Bianco), per l'esercente la professione sanitaria vale la regola del doppio binario. La legge 24 ha introdotto, infatti, un sistema basato su due tipologie di

responsabilità per quanto riguarda gli aspetti civilistici: nello specifico, la struttura sanitaria o sociosanitaria pubblica o privata che, nell'adempimento della propria obbligazione, si avvalga dell'opera di esercenti la professione sanitaria, risponderà, ai sensi degli artt. 1218 del codice civile (responsabilità del debitore. Ciò significa che il paziente è creditore della prestazione sanitaria, mentre la struttura è debitrice) e 1228 del medesimo codice (responsabilità per il fatto degli ausiliari) per le condotte dolose o colpose commesse da questi ultimi.

Si tratta, quindi, di una responsabilità di natura contrattuale che implica agevolazioni processuali a favore dei pazienti danneggiati, o i loro eredi, sia con riguardo al riparto dell'onere della prova sia con riguardo alla prescrizione dell'azione (decennale). L'esercente la professione sanitaria risponderà, invece, in proprio secondo la regola della responsabilità extracontrattuale prevista dall'art. 2043 (responsabilità c.d. aquiliana o del *neminem laedere*) del codice civile con le agevolazioni che ciò comporta sia in ordine al regime probatorio sia con riguardo alla prescrizione che, in tal caso, è solo quinquennale.

In definitiva la struttura sanitaria che si serva di esercenti in essa operanti risponderà secondo i principi sottesi alla responsabilità di natura contrattuale, mentre i professionisti individuali risponderanno secondo quelli che governano la responsabilità extracontrattuale. Questa evidenza risulta fondamentale perché gli oneri relativi alla prova ed i termini prescrizionali subiscono dei cambiamenti a seconda che l'inquadramento sia contrattuale o extracontrattuale (sistema del doppio binario).

### **RESPONSABILITÀ PENALE**

Il quadro normativo con cui si confronta la materia penalistica è oggi delineato dalla Legge n.24 del 2017 (Gelli-Bianco) e frutto di una serie di ripensamenti che il legislatore ha avuto negli ultimi anni a partire dal 2012. Nel corso del tempo si è, infatti, assistito ad una trasformazione importante dal punto di vista sociologico: l'operato di figure un tempo riconosciute come autorità, in primis il medico, in passato considerato non giudica-

bile, oggi è sempre più spesso posto in discussione. Ne è prova il crescere in modo esponenziale delle cause civili e delle denunce in sede penale per responsabilità medica che ha portato il legislatore ad approdare nel 2012 alla Legge 189, meglio conosciuta come Legge Balduzzi. L'impianto della normativa, piuttosto articolato, ruotava, già allora, attorno all'introduzione del concetto di linee guida. In pratica la Legge in questione aveva introdotto il concetto in base al quale l'elaborazione di raccomandazioni avrebbe consentito al medico di sapere sempre quale fosse la corretta modalità d'agire. Dal punto di vista dell'elaborazione giurisprudenziale (sia di merito che di legittimità), la norma, tuttavia, non ha prodotto i risultati chiarificatori auspicati. La Suprema Corte di Cassazione ha, infatti, ritenuto che l'impianto della Legge non esaurisse l'intero quadro di situazioni e che, ancorché esistessero linee guida, affinché il medico potesse andare esente da responsabilità penale non era sufficiente dimostrare che il medesimo si fosse attenuto alle stesse. Tale condizione ha portato a un ripensamento ulteriore, concretizzato nell'attuale Legge Gelli-Bianco. Legge assai discussa in quanto si discosta dall'impianto della Balduzzi, introducendo addirittura un nuovo articolo del codice penale, il 590 sexies, che disciplina specificamente la colpa del sanitario. Precedentemente alla Legge 24, quando si verificavano lesioni o morte a seguito di condotte mediche venivano, infatti, richiamati genericamente gli articoli 589 e 590 del codice penale, disciplinanti rispettivamente l'omicidio colposo e le lesioni personali colpose. In pratica, l'operato medico veniva valutato dal giudice penale alla stessa stregua della condotta di un pirata della strada. La Legge n. 24 del 2017, ritenendo correttamente che le questioni necessassero di valutazioni differenti, introduce invece uno specifico articolo imperniato, apparentemente, non sulla gradazione della colpa (grave o lieve come per la Balduzzi, senza alcun riferimento ai concetti di negligenza, imprudenza e imperizia) ma sul concetto di imperizia lieve che costituirebbe l'unica fattispecie secondo cui l'esercente la professione sanitaria può andare esente da responsabilità penale e quindi da condanna.

Purtroppo, anche l'introduzione di questa norma non ha

chiarito e circoscritto perfettamente i parametri di colpa del sanitario, permanendo dubbi sul significato da attribuire all'imperizia lieve. Secondo i principi che sottendono all'ordinamento giuridico penale, a questo punto, occorre stabilire, per gli eventi verificatisi antecedentemente all'introduzione della Legge 24 e successivamente alla Balduzzi, ovvero tra le due normative, quale fosse la norma più favorevole al reo. La Balduzzi o la Gelli? All'interno della Sezione quarta della Cassazione, che si occupa di colpa medica, è quindi sorta una divergenza interpretativa, che si è risolta solo con l'intervento delle Sezioni Unite (SS.UU.), vale a dire l'organo più autorevole della Corte Suprema. L'intervento si è tradotto con l'emanazione di un provvedimento (Cassazione, SS.UU, n. 8770 del febbraio 2018) molto articolato, di difficile comprensione persino per i giuristi soprattutto in considerazione del fatto che, nella pratica, un medesimo atto medico può essere valutato facendo riferimento ora alla negligenza, ora all'imprudenza ed ora all'imperizia. Ciò detto, la decisione dopo aver circoscritto e identificato le tre tipologie di colpa, **negligenza, imprudenza e imperizia**, precisa che, se l'esercente la professione sanitaria provoca lesioni o morte (per negligenza, imprudenza, anche lievi, o imperizia grave) risponderà penalmente del fatto commesso (secondo quanto prospettato dall'art. 590 sexies).

Tuttavia, reintroducendo di fatto il concetto di gradazione, sottolinea che il sanitario risponderà anche per imperizia lieve:

- » nell'ipotesi di errore rimproverabile nell'esecuzione dell'atto medico quando il caso concreto non è regolato dalle raccomandazioni delle linee-guida o, in mancanza, dalle buone pratiche clinico-assistenziali;
- » nell'ipotesi di errore rimproverabile nell'individuazione e nella scelta di linee-guida o di buone pratiche che non risultino adeguate alla specificità del caso concreto, fermo restando l'obbligo del medico di disapplicarle quando la specificità del caso renda necessario lo scostamento da esse.

In sintesi, l'unica causa di non punibilità, secondo quanto chiarito dalla Cassazione, è quello dell'imperizia lieve consistita in un atto medico imperito, non riguar-

dante la scelta di linee guida o buone prassi adeguate al caso concreto, ma la successiva fase dell'esecuzione dell'atto. La causa di non punibilità risulta quindi enormemente circoscritta, escludendola in caso di assenza di linee guida come potrebbe parere invece ragionevole. Va da sé che la Legge Gelli – Bianco, risulti meno favorevole al reo e, quindi, per gli eventi colposi verificatisi a cavallo delle due normative si applicherà la precedente Balduzzi, più favorevole al reo. In ogni caso, per le condotte commesse dopo l'introduzione della Legge 24, i criteri che si applicheranno saranno quelli stabiliti dalle nuove norme così come interpretate dalle Sezioni Unite della Suprema Corte.

Per esemplificare occorre chiarire cosa si intenda per **negligenza, imprudenza e imperizia**:

**Negligenza:** È il comportamento colposo meno scusabile, caratterizzato dalla trascuratezza, disattenzione, dimenticanza, svogliatezza, superficialità, leggerezza o dal mancato rispetto delle norme di comune diligenza nell'esercizio dell'attività professionale.

Rientrano in tale fattispecie: (per il medico) la dimenticanza di garze o ferri chirurgici in situ, l'estrazione del dente sano in luogo di quello cariato, eseguire un intervento senza esaminare la cartella clinica, l'indicazione in ricetta del nome di un farmaco al posto di un altro; (per il farmacista) la consegna di un medicinale diverso da quello indicato nella prescrizione o con dosaggio diverso, la fornitura di medicinali scaduti, o in cattivo stato di conservazione.

**Imprudenza:** Con tale espressione si intendono condotte avventate, eccessivamente precipitate, caratterizzate da ingiustificata fretta che si traduce nella mancata adozione delle cautele imposte dalla comune prudenza, ricomprendendo anche il comportamento temerario. In altre parole l'esercente sanitario non adotta quelle che sono le cautele ispirate alla comune prudenza.

Rientrano in tale fattispecie: (per il medico) prescrizione di una terapia farmacologica, senza prima avere accertato la possibilità, ove conosciuta, di possibili reazioni allergiche, prescrizione di terapia farmacologica per in-

dicazioni non supportate da trial clinici (estrapolazione); (per il farmacista) il consiglio di un rimedio terapeutico, anche d'urgenza, senza prima avere accertato la possibilità, ove conosciuta, di possibili reazioni allergiche.

**Imperizia:** Con tale espressione si intende quella condotta che consiste nella mancata osservanza del livello minimo di cognizione tecnica, cultura, esperienza e capacità professionale.

Rientrano in tale fattispecie: (per il medico) diagnosi errata, prescrizione farmacologica senza tenere conto delle interazioni con altri farmaci assunti dal paziente; (per il farmacista) errore nella preparazione galenica.

## RESPONSABILITÀ DI ÉQUIPE

Alla base di tale responsabilità troviamo tre principi:

Il principio della divisione dei compiti (**principio di competenza**): ogni componente è tenuto all'osservanza puntuale della *leges artis* del proprio ambito di competenza;

Il principio dell'autoresponsabilità (**principio gerarchico**): ogni componente risponde dell'inosservanza delle regole attinenti alla propria specifica competenza (l'anestesista per l'errore anestesilogico ecc.);

Il **principio dell'affidamento**: ognuno deve poter confidare nel corretto comportamento degli altri, ma questo principio viene meno nel caso in cui il componente dell'équipe ha constatato e poteva evitare l'altrui errore (es. che il chirurgo lasci la garza in addome; che il capo équipe che ha il dovere di direzione e controllo non prevenga o corregga le scorrettezze dell'assistente).

L'obbligo di diligenza che grava su ciascun componente dell'équipe medica concerne non solo le specifiche mansioni a lui affidate, ma anche il controllo sull'operato e sugli errori altrui che siano evidenti e non settoriali, in quanto tali rilevabili con l'ausilio delle comuni conoscenze del professionista medio. Lo esplica chiaramente una sentenza di Corte di Cassazione (Corte di Cassazione, sez. IV Penale, Sentenza depositata il 18 maggio 2018, n. 22007), secondo cui: «la cooperazione terapeutica può dipanarsi anche in forma diacronica, cioè attraverso atti medici successivi, affidati anche a

sanitari dotati della medesima o di differenti specializzazioni: in questo secondo caso l'unitario percorso diagnostico o terapeutico si sviluppa attraverso una serie di attività tecnico-scientifiche di competenza di sanitari diversi, funzionalmente o temporalmente successive ...»; a cui si aggiunge «La responsabilità per l'errore altrui, cui non si è posto rimedio o non si è cercato di porre rimedio, presuppone sempre un addebito a titolo di colpa, in quanto l'evento era prevedibile ed evitabile ...»). L'argomento è interessante anche avuto riguardo al tema in discussione e con riguardo alle prescrizioni farmacologiche.

## CONTINUITÀ TERAPEUTICA

La continuità terapeutica rappresenta un altro tema estremamente importante, quale declinazione del diritto alla salute riconosciuto dalla nostra Costituzione (Art. 32) come diritto fondamentale dell'individuo e interesse della collettività. Ogni individuo ha, dunque, diritto di continuare la terapia iniziata con successo e con apprezzabile stabilizzazione del quadro clinico. Il sistema sanitario ha, quindi, l'obbligo giuridico di garantire tale diritto attraverso il rispetto della libertà prescrittiva del medico, il quale adotta scelte terapeutiche, secondo scienza e coscienza, nell'esclusivo interesse del paziente e senza dimenticare l'altro principio stabilito dall'ordinamento giuridico inerente la **non sostituibilità automatica dei farmaci**.

In sintesi, per continuità terapeutica, basata su efficacia e sicurezza della cura, si deve intendere il diritto del paziente, in condizioni di stabilizzazione clinica, ad ottenere, una terapia farmacologica ininterrotta oppure una terapia a cicli e/o ripetitiva.

Il tema è decisamente delicato con riguardo all'assunzione di farmaci biotecnologici originatori, con scadenza brevettuale o brevetto già scaduto, rispetto ai biosimilari di riferimento meno costosi rispetto ai primi. Tuttavia, il nostro ordinamento giuridico, nel rispetto dei principi costituzionali, su menzionati, tutela il diritto alla continuità terapeutica.

## COME SI REALIZZA LA CONTINUITÀ TERAPEUTICA?

Attraverso due strumenti: la libertà prescrittiva del medico e la non sostituibilità automatica dei farmaci.

L'art. 15, comma 11 quater, della Legge 135/2012, così come modificata dalla Legge 232 del 2016, in tema di farmaci biologici originatori e biosimilari, dispone espressamente che: «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». Si tratta di un comma specifico riferito ai biologici/biosimilari.

Il mancato rispetto della continuità terapeutica comporta implicazioni negative per il clinico sia dal punto di vista giuridico/legale che amministrativo/disciplinare. Nei giudizi di responsabilità professionale per malpratica medica infatti i giudici non tengono in considerazione le ragioni di contenimento della spesa pubblica. Ciò significa che il medico può essere chiamato al risparmio delle risorse se e solo se ciò non conduce ad un trattamento sub-ottimale, fatto questo che indurrebbe a conseguenze di carattere penalistico e civilistico.

Questo principio è affermato anche dalle sentenze di carattere amministrativo di cui i giudici del T.A.R sono stati investiti in occasioni di altre questioni più contabili. Ciò vale a maggior ragione per i farmaci biologici e biosimilari.

Il medico assume infatti una posizione di garanzia nei confronti del paziente al quale in scienza e coscienza deve fornire le migliori cure possibili esercitando la libertà di prescrizione. Anche l'Artico 23 del codice deontologico medico ribadisce il principio di continuità terapeutica: il medico deve garantire al cittadino la continuità delle cure sulla base del diritto del paziente a continuare terapia iniziata e di successo.

L'Articolo 13 del codice deontologico medico evidenzia inoltre che:

- » La prescrizione a fini di prevenzione, diagnosi, cura e riabilitazione è una diretta, specifica esclusiva e non delegabile competenza del medico, impegna la sua autonomia e responsabilità e deve far seguito a una

diagnosi circostanziata o a un fondato sospetto diagnostico;

- » La prescrizione deve fondarsi sulle evidenze scientifiche disponibili, sull'uso ottimale delle risorse e sul rispetto dei principi di efficacia clinica, di sicurezza e di appropriatezza;
- » Il medico tiene conto delle linee guida diagnostico-terapeutiche accreditate da fonti autorevoli e indipendenti quali raccomandazioni e ne valuta l'applicabilità al caso specifico;
- » L'adozione di protocolli diagnostico-terapeutici o di percorsi clinico-assistenziali impegna la diretta responsabilità del medico nella verifica della tollerabilità e dell'efficacia sui soggetti coinvolti;
- » **Il medico è tenuto a un'adeguata conoscenza della natura e degli effetti dei farmaci prescritti, delle loro indicazioni, controindicazioni, interazioni e reazioni individuali prevedibili e delle modalità di impiego appropriato, efficace e sicuro dei mezzi diagnostico-terapeutici;**
- » Il medico segnala tempestivamente all'Autorità competente le reazioni avverse o sospette da farmaci e gli eventi sfavorevoli o sospetti derivanti dall'utilizzo di presidi biomedicali.

Riprendendo quanto detto nella parte di farmacologia e con riferimento ai biosimilari, è fondamentale che il medico sappia se le indicazioni sono state estrapolate e quali siano le caratteristiche degli studi clinici al fine di adottare la scelta più appropriata per il singolo paziente.

#### APPROPRIATEZZA PRESCRITTIVA

Il tema dell'appropriatezza prescrittiva è stato affrontato anche dalla Corte Costituzionale (Sentenza n. 275/2016): il richiamo al compito di contribuire ad un utilizzo appropriato delle risorse, non può e non deve essere inteso come dovere di prescrivere il farmaco meno costoso, come nel caso dei biosimilari, ma piuttosto va inteso come un richiamo al concetto di appropriatezza prescrittiva definita dal rapporto favorevole rischio/

beneficio che, per definizione deve considerare anche i maggiori costi per ricadute di malattia o insorgenza di eventi avversi, nonché i minori risparmi indotti dall'uso di dosaggi maggiori di farmaco biosimilare. Con riguardo al tema della responsabilità legale per l'esercente la professione medica è fondamentale considerare l'appropriatezza prima delle logiche di risparmio.

#### SOSTITUIBILITÀ AUTOMATICA: ASPETTI GIURISPRUDENZIALI E NORMATIVI

La sostituibilità automatica è normata anch'essa dalla legge che definisce la continuità terapeutica. L'art. 15, comma 11 quater, della Legge n. 135/2012 (Legge di Bilancio) modificata dalla Legge n. 232 /2016, infatti, dopo aver precisato che il rapporto di biosimilarità tra farmaco biosimilare e biologico di riferimento esiste solo ove accertato dall'EMA o dall'AIFA, tenuto conto delle rispettive competenze, stabilisce espressamente che: «...non è consentita la sostituibilità automatica tra farmaco biologico di riferimento e un suo biosimilare né tra biosimilari». La norma citata trova conferma in sentenze del TAR. Ne è esempio la sentenza T.A.R. Toscana Firenze Sez. III, Sent., (ud. 31-10-2017) 29-11-2017, n. 1473 che ha sottolineato, riprendendo position paper EMA, che la scelta prescrittiva del medicinale compete solamente al personale sanitario.

«...La differenza fra equivalenza e biosimilarità non è un dato meramente nominale, ma si riflette nella disciplina giuridica delle due categorie di medicinali. Per i medicinali di sintesi chimica l'equivalenza è sancita con provvedimento dell'AIFA che attraverso l'inserimento nelle cd. "liste di trasparenza" ne autorizza la piena sostituibilità al momento terminale della vendita dal farmacista. Per i biosimilari l'AIFA nel suo position paper del 2013 ha stabilito che, non essendo possibile formulare in giudizio scientifico di piena equivalenza, gli stessi non possono essere inseriti nelle liste di trasparenza, dovendo essere il medico specialista prescrittore, in quanto responsabile ultimo della salute del paziente, a stabilire caso per caso quale sia la scelta terapeutica più efficace. Né l'equivalenza fra originatori e biosimi-

lare può essere ricondotta al parere formulato in sede Europea dall'EMA ai fini dell'autorizzazione alla messa in commercio. L'Istituto Europeo, infatti, ha precisato nelle sue linee guida che le proprie raccomandazioni sull'immissione in commercio dei medicinali non comprendono l'opportunità o meno di utilizzare un medicinale biosimilare in maniera intercambiabile e che la decisione circa la scelta prescrittiva del medicinale specifico da impiegare debba essere affidata a personale sanitario qualificato ed è comunque rimessa alle decisioni dei singoli stati membri...».

## DIRITTI DEI PAZIENTI

A tal proposito la Corte Costituzionale, nella Sentenza 275 del 2016 ha ribadito che «la tutela della salute (Art. 32 cost.) delle persone, l'accesso alle cure più appropriate rispetto alle esigenze cliniche, alle condizioni socio-economiche e al progetto di vita del paziente non devono essere sacrificate per arrivare al pareggio di Bilancio».

Ciò significa che è la garanzia dei diritti incompressibili a incidere sul Bilancio e non l'equilibrio di questo a condizionare la doverosa erogazione delle prestazioni sanitarie.

Con riferimento ai biologici/biosimilari il paziente, prima di accettare consapevolmente la prescrizione del biosimilare, ha una serie di diritti, in parte ora sanciti anche dalle disposizioni contenute nella Legge 219 del 2017.

E quindi, ha diritto di essere informato:

- » sull'origine del farmaco che assume. Fattore importante dal momento che il farmaco biologico e biosimilare avendo origine da organismi viventi, ad esempio cellule vive modificate per mezzo di biotecnologie, fa sì che il paziente abbia diritto di esercitare il rifiuto per motivi filosofici/religiosi;
- » sulla similarità rispetto ai loro biologici di riferimento e le conseguenze relative alla similarità;
- » sui rischi di reazioni immunologiche, specie se in precedenza il paziente era trattato con farmaci biologici;
- » sulle metodologie di estrapolazione delle indicazioni o sulle indicazioni terapeutiche clinicamente testate,

(onore di formazione e informazione da tradurre in maniera chiara);

- » sulle nuove modalità di assunzione per una corretta aderenza terapeutica sia quanto a dosaggio sia quanto a somministrazione;

Ha, inoltre, diritto di:

- » essere monitorato negli effetti collaterali e a visite accurate;
- » essere messo nella condizione di poter segnalare ogni effetto collaterale non atteso, compresa la mancata efficacia;
- » seguire la terapia come prescritta;
- » sapere il nome commerciale del farmaco che gli viene somministrato e ogni variazione (In base alle raccomandazioni di tutti gli enti regolatori, tutti i medicinali biologici, compresi i biosimilari, devono essere prescritti con il loro nome commerciale e non con il loro nome generico).

La denominazione dei medicinali rappresenta una questione di importanza, già affrontata nella parte di farmacologia clinica, ma di rilievo anche dal punto di vista giuridico, in quanto qualora si verificano effetti indesiderati il paziente ha diritto di sapere quale farmaco lo abbia generato.

Il farmaco deve essere scelto con il paziente, la terapia va condivisa perché il paziente deve poter accettare o rifiutare secondo quanto stabilito per legge. Al medico compete quindi l'onere di formazione e di informazione da tradurre sul paziente. Con riferimento ai farmaci biosimilari il cambio di farmaco (switch) deve essere deciso imprescindibilmente con il paziente tenendo conto di eventuali linee guida sull'uso dei medicinali biologici e, naturalmente, delle specificità del caso concreto.

## L'INFORMAZIONE È DECLINAZIONE DEL DIRITTO ALL'AUTODETERMINAZIONE E ASSUME RILEVANZA AUTONOMA

Il medico ha il dovere di informare il paziente in ordine alla natura dell'intervento, nonché in ordine alla portata

dei possibili e probabili risultati conseguibili e delle implicazioni verificabili.

Secondo quanto recentemente stabilito dalla Suprema Corte (Cass. civ. Sez. III, Ord., Sentenza 15-05-2018, n. 11749): «L'obbligo del sanitario di acquisire il consenso informato del paziente costituisce legittimazione e fondamento del trattamento, atteso che, senza la preventiva acquisizione di tale consenso, l'intervento del medico è, al di fuori dei casi di trattamento sanitario per legge obbligatorio o in cui ricorra uno stato di necessità, sicuramente illecito, anche quando è nell'interesse del paziente (Cass. 16/10/2007, n.21748).

L'obbligo ha per oggetto l'informazione circa le prevedibili conseguenze del trattamento prospettato ed in particolare la possibilità del verificarsi, in conseguenza dell'esecuzione dello stesso (Cass. 13/04/2007, n. 8826; Cass. 30/07/2004, n. 14638), di un aggravamento delle condizioni di salute del paziente, onde porre quest'ultimo in condizione di consentire consapevolmente al trattamento medesimo (Cass. 14/03/2006, n. 5444).

In definitiva il testo giurisprudenziale ci dice che il diritto all'autodeterminazione (cioè alla scelta) è un diritto autonomo rispetto al diritto del bene salute. Significa che se i medici violano il diritto all'autodeterminazione non mettendo il paziente in condizione di poter scegliere consapevolmente la prescrizione incorrono in responsabilità e quindi potranno essere condannati a risarcire il danno anche se il bene salute è stato tutelato.

Poiché l'obbligo informativo del medico si correla al diritto fondamentale del paziente all'espressione della consapevole adesione al trattamento sanitario propostogli, la prestazione che ne forma oggetto costituisce una prestazione distinta da quella sanitaria, la quale è finalizzata alla tutela del (diverso) diritto fondamentale alla salute.

Di conseguenza, la violazione dell'obbligo assume autonoma rilevanza ai fini dell'eventuale responsabilità risarcitoria del sanitario, in quanto, mentre l'inesatta esecuzione del trattamento medico-terapeutico determina la lesione del diritto alla salute (art. 32 Cost., comma 1), l'inadempimento dell'obbligo di acquisizione del

consenso informato determina la lesione del (diverso) diritto fondamentale all'autodeterminazione del paziente (art. 32 Cost., comma 2) (Cass. 05/07/2017, n. 16503).

In altre parole, vengono presi in considerazione due diritti fondamentali diversi, entrambi costituzionalmente tutelati: la responsabilità per lesione del diritto alla salute consegue all'inesatta esecuzione della prestazione medico-terapeutica e può configurarsi anche in presenza di consenso consapevole; la responsabilità per lesione del diritto all'autodeterminazione consegue alla violazione del dovere di informazione e può configurarsi anche in assenza di danno alla salute, allorché l'intervento terapeutico abbia un esito assolutamente positivo (Cass. 12/06/2015, n. 12505)».

## CONTENUTI DELL'INFORMAZIONE

L'art. 1, comma 3, Legge 219 del 2017 stabilisce che «Ogni persona ha il diritto di conoscere le proprie condizioni di salute e di essere informata in modo completo, aggiornato e a lei comprensibile riguardo alla diagnosi, alla prognosi, ai benefici e ai rischi degli accertamenti diagnostici e dei trattamenti sanitari indicati, nonché riguardo alle possibili alternative e alle conseguenze dell'eventuale rifiuto del trattamento sanitario e dell'accertamento diagnostico o della rinuncia ai medesimi. Può rifiutare in tutto o in parte di ricevere le informazioni ovvero indicare i familiari o una persona di sua fiducia incaricati di riceverle e di esprimere il consenso in sua vece se il paziente lo vuole. Il rifiuto o la rinuncia alle informazioni e l'eventuale indicazione di un incaricato sono registrati nella cartella clinica e nel fascicolo sanitario elettronico».

**La legge sul consenso informato (L. 219 del 2017) impone che lo stesso sia acquisito liberamente ma documentato in forma scritta o tramite videoregistrazioni o altri dispositivi che consentano di comunicare:** l'Art. 1, comma 4, stabilisce che «Il consenso informato, acquisito nei modi e con gli strumenti più consoni alle condizioni del paziente (età, sesso, condizioni culturali, sociali, contesto in cui vive persona), è documentato in forma scritta o attraverso videoregistrazioni o, per la persona con disabilità, attraverso di-

spositivi che le consentano di comunicare. Il consenso informato, in qualunque forma espresso, è inserito nella cartella clinica e nel fascicolo sanitario elettronico».

### DIRITTO DI RIFIUTARE ACCERTAMENTI DIAGNOSTICI E TRATTAMENTI TERAPEUTICI (LEGGE 219 DEL 2017)

L'art. 1, comma 5, dispone che: «Ogni persona capace di agire ha il diritto di rifiutare, in tutto o in parte, con le stesse forme di cui al comma 4, qualsiasi accertamento diagnostico o trattamento sanitario indicato dal medico per la sua patologia o singoli atti del trattamento stesso. Ha, inoltre, il diritto di revocare in qualsiasi momento, con le stesse forme di cui al comma 4, il consenso prestato, anche quando la revoca comporti l'interruzione del trattamento. Ai fini della presente legge, sono considerati trattamenti sanitari la nutrizione artificiale e l'idratazione artificiale, in quanto somministrazione, su prescrizione medica, di nutrienti mediante dispositivi medici. Qualora il paziente esprima la rinuncia o il rifiuto di trattamenti sanitari necessari alla propria sopravvivenza, il medico prospetta al paziente e, se questi acconsente, ai suoi familiari, le conseguenze di tale decisione e le possibili alternative e promuove ogni azione di sostegno al paziente medesimo, anche avvalendosi dei servizi di assistenza psicologica. Ferma restando la possibilità per il paziente di modificare la propria volontà, l'accettazione, la revoca e il rifiuto sono annotati nella cartella clinica e nel fascicolo sanitario elettronico.

#### Riprendendo i punti salienti:

- » Il medico che rispetta la volontà espressa dal paziente di rifiutare o rinunciare al trattamento è esente da responsabilità civile e penale (art. 1, comma 6).
- » Lo stato di necessità, che consente al medico di intervenire senza previo consenso della persona, può essere richiamato dal medico unicamente nell'ipotesi in cui il paziente non sia in grado di interagire (art. 1, comma 7).
- » È riconosciuta la facoltà di delega a determinati fiduciari, indicati dal paziente, sia per l'acquisizione dell'informazione che per l'accettazione o rifiuto del consenso (art. 1, comma 3).
- » Il consenso va documentato in forma scritta (obbligo di documentazione dell'attività di informazione) o per il tramite di videoregistrazioni o altri dispositivi che consentano di comunicare mentre l'informazione finalizzata all'acquisizione del consenso o rifiuto va fatta nei modi e con gli strumenti più consoni alle condizioni del paziente (art. 1, comma 4).

## RUOLO DEI POSITION PAPER

### POSIZIONE EUROPEAN MEDICINES AGENCY (EMA)

Allo scopo di fornire informazioni ai decisori, società scientifiche, agli operatori sanitari e autorità competenti, ai pazienti e organizzazioni di pazienti, l'E.M.A. ha provveduto alla pubblicazione e regolare revisione di Concept Paper e Linee Guida. In questo modo ha permesso di sfruttare l'esperienza acquisita con le procedure di autorizzazione di prodotti biosimilari già registrati o in via di registrazione, tenendo conto anche dell'evoluzione della scienza e della tecnologia.

In particolare, ha offerto informativa su:

- » cosa siano i medicinali biologici, su come vengano prodotti e distribuiti,
- » sulle procedure di Autorizzazione all'Immissione in Commercio (A.I.C.),
- » su definizione di medicinali biosimilari,
- » su nozione di comparabilità, biosimilarità, estrapolazione delle indicazioni terapeutiche,
- » sulla denominazione e identificazione dei medicinali biologici e biosimilari,
- » sui sistemi di Farmacovigilanza che ogni azienda produttrice deve predisporre attraverso piani di gestione del rischio (EU-RMP),
- » sull'impatto economico e sulla concorrenza.

L'informativa non ha però affrontato i temi della sostituzione e intercambiabilità fra farmaci. Infatti, come disposto dalla normativa e per fornire orientamenti alle industrie produttrici, EMA ha precisato che le proprie

raccomandazioni sull'immissione in commercio dei medicinali non riguardano l'opportunità di utilizzare un medicinale biosimilare o il suo originatore in modo intercambiabile. La decisione circa la scelta prescrittiva del medicinale da impiegare (di riferimento piuttosto che biosimilare) deve essere affidata a personale sanitario qualificato (Ref. EMEA/74562/2006 Rev. 1; EMA/837805/2011) ed è comunque rimessa alle decisioni dei singoli Stati membri (così T.A.R. Toscana Firenze, Sezione III, Sent. 29/11/2017, n. 1473). Secondo quanto definito da EMA, è responsabilità del medico curante, all'atto di prescrivere un farmaco, tenere nella dovuta considerazione l'età e il sesso del paziente, lo stadio della malattia, le co-morbilità e i medicinali usati in concomitanza, oltre all'anamnesi medica generale, quindi tutte le condizioni che riguardano lo specifico caso clinico, evitando la generalizzazione.

Un medicinale biosimilare approvato e il suo medicinale di riferimento devono avere lo stesso profilo di sicurezza ed efficacia, ma il biosimilare potrebbe non essere necessariamente autorizzato per tutte le indicazioni approvate del medicinale di riferimento. Come per qualsiasi medicinale, i medici devono scegliere il medicinale con la massima cura al momento della prescrizione.

#### POSIZIONE AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO (AIFA)

Successivamente alla pubblicazione di un primo Concept Paper nell'agosto 2012, l'Agenzia ha pubblicato il primo Position Paper (28 maggio 2013) sui Farmaci Biosimilari, onde fornire agli operatori sanitari e ai cittadini, informazioni sulla definizione e sui principali criteri di caratterizzazione dei medicinali biologici e dei biosimilari. Nel 2016 sono state svolte dall'Agenzia consultazioni con i portatori di interesse, al fine di acquisire contributi tecnico-scientifici (secondo Concept Paper), all'esito dei quali è stato pubblicato, con Determina del 20 aprile 2018 il secondo Position Paper sui Farmaci Biosimilari, la pubblicazione con determina ha conferito al documento una maggiore rilevanza giuridica rispetto a una semplice presa di posizione.

Rispetto alla precedente posizione il secondo Position Paper AIFA contiene quale principale novità l'affermazione

del principio di **intercambiabilità** fra farmaci biosimilari e originatori di riferimento [*"Come dimostrato dal processo regolatorio di autorizzazione, il rapporto rischio-beneficio dei biosimilari è il medesimo di quello degli originatori di riferimento. Per tale motivo, l'AIFA considera i biosimilari come prodotti intercambiabili con i corrispondenti originatori di riferimento"*] e afferma che le considerazioni in merito all'intercambiabilità valgono tanto per i pazienti naïve quanto per i pazienti già in cura. Questi nuovi aspetti sottolineati nel documento hanno generato un esteso dibattito nella comunità scientifica.

#### Focus sulle definizioni: concetto di intercambiabilità, sostituibilità e sostituibilità automatica

Secondo la definizione dell'OMS è prodotto farmaceutico intercambiabile: "un prodotto che si prevede abbia lo stesso effetto clinico di un prodotto comparatore e possa essere sostituito ad esso nella pratica clinica". L'intercambiabilità si riferisce alla pratica medica di sostituire un farmaco con un altro, che si prevede produca il medesimo effetto clinico in un determinato contesto clinico in qualsiasi paziente, su iniziativa o con l'accordo del medico prescrittore.

La sostituibilità fa, invece, riferimento alla pratica di sostituire un farmaco con un altro farmaco, spesso più economico per il Servizio Sanitario o per il paziente, che abbia la stessa composizione qualitativa e quantitativa di sostanze attive, la stessa forma farmaceutica e via di somministrazione e sia bioequivalente con il medicinale di riferimento sulla base di appropriati studi di biodisponibilità. La sostituibilità automatica (degli equivalenti) da parte dei farmacisti si riferisce alla pratica per cui il farmacista ha la facoltà, oppure è tenuto, conformemente a norme nazionali o locali, a dispensare, al posto del medicinale prescritto, un farmaco equivalente e intercambiabile, senza consultare il medico prescrittore.

#### AIFA stabilisce l'intercambiabilità senza distinzione fra pazienti naïve e pazienti già trattati

L'AIFA considera i biosimilari come prodotti intercambiabili con i corrispondenti originatori di riferimento.

Tale considerazione vale tanto per i pazienti naïve quanto per i pazienti già in cura. Chiarisce, però, che i medicinali biologici e biosimilari non possono essere considerati sic et simpliciter alla stregua dei prodotti generici, o equivalenti. In pratica per intercambiabilità deve intendersi la possibilità, rimessa al clinico, e solo a questo, di prescrivere un biosimilare o il suo originatore in modo intercambiabile tenuto conto di ragioni prettamente cliniche, di efficacia, sicurezza e appropriatezza condivise con il paziente. Di fatto la responsabilità della scelta è rimessa al clinico. AIFA chiarisce che la scelta di trattamento rimane una decisione clinica affidata al medico prescrittore, a quest'ultimo è anche affidato il compito di contribuire a un utilizzo appropriato delle risorse ai fini della sostenibilità del sistema sanitario e la corretta informazione del paziente sull'uso dei biosimilari.

Secondo molte società scientifiche (A.D.O.I., S.I.M.I.T., S.I.N., S.I.R., S.I.S.E.T.) il richiamo all'utilizzo appropriato delle risorse va inteso come richiamo al concetto dell'appropriatezza prescrittiva definita dal rapporto favorevole rischio/beneficio che, per definizione, deve quindi considerare i maggiori costi per eventuali ricadute di malattia o per insorgenza di eventi avversi, nonché i minori risparmi indotti dall'utilizzo di dosi maggiori di farmaco biosimilare, come osservato sinora nel caso dei biosimilari dell'eritropoietina. Appropriatezza da non intendere quindi come prescrizione del farmaco meno costoso.

### Non è necessario nessun ulteriore giudizio di comparabilità

L'AIFA ritiene inoltre che, in considerazione del fatto che il processo di valutazione della biosimilarità è condotto dall'EMA e dalle Autorità regolatorie nazionali, al massimo livello di conoscenze scientifiche e sulla base di tutte le evidenze disponibili, non sono necessarie ulteriori valutazioni comparative effettuate a livello regionale o locale.

L'AIFA si riserva, comunque, di valutare caso per caso l'applicabilità dei principi generali enunciati nell'ultimo Position Paper, nonché di modificare le proprie posizioni

sui singoli prodotti e/o sulle singole categorie terapeutiche, tenendo conto del tempo di commercializzazione dei medicinali interessati, delle evidenze scientifiche acquisite e del numero di pazienti trattati nella pratica clinica, nonché degli PSUR (Rapporti Periodici di Aggiornamento sulla Sicurezza) presentati all'EMA, degli studi PAES (Studi di Efficacia Post Autorizzativi) e PASS (Studi di Sicurezza Post Autorizzativi), e delle informazioni estrapolabili da eventuali registri di utilizzo e di monitoraggio.

### SCHEDE DI PRESCRIZIONE DEL FARMACO. QUALI SONO LE INIZIATIVE REGIONALI ASSUNTE?

Le iniziative regionali in merito alla prescrizione di farmaci biosimilari sono state possibili in virtù di un contesto giuridico favorevole consolidato da due sentenze del Consiglio di Stato da cui sono scaturite ulteriori sentenze con problematiche a livello amministrativo. Con tale sentenze il Consiglio di Stato ha stabilito una sorte di equivalenza terapeutica su base non direttamente scientifica, ma fondata sul concetto di biosimilarità. Specificatamente con le due sentenze 2009 (Sentenza del Consiglio di Stato n. 7690 del 2009 e n. 7691 del 2009) e 2011 (Sentenza del Consiglio di Stato n. 3572 del 2011), la Corte ha affermato che, in base allo stato delle conoscenze, biosimilari e originatori "possono essere usati come equivalenti" con la "cautela, una volta iniziato il trattamento con un prodotto (non importa quale), di proseguirlo sempre con lo stesso prodotto".

Nel contesto della giurisprudenza amministrativa, è riconosciuto il principio di equivalenza terapeutica e pertanto le gare sono bandite a lotto unico, mettendo in concorrenza originatori e biosimilari. È garantita altresì la continuità terapeutica per i pazienti già in trattamento, ma i medici sono tenuti a prescrivere il prodotto vincitore nei pazienti naïve, dovendo essere motivata per iscritto qualsiasi eccezione.

### Il medico è costretto a motivare la scelta del farmaco a maggior costo nei pazienti naïve

A livello regionale, infatti, sono stati emanati provve-

dimenti che orientano i medici prescrittori alla prescrizione dei biosimilari per il trattamento dei pazienti “drug naïve”, mai trattati in precedenza. Si prevede, inoltre, che il medico debba motivare la scelta di non prescrivere il farmaco a minor costo terapia al paziente naïve. In alcune regioni questo è stato imposto anche per pazienti già trattati limitando/impendendo di fatto il realizzarsi della continuità terapeutica e ponendo i medici prescrittori nella difficoltà di motivare la prescrizione del farmaco biologico dal punto di vista clinico (es. in Regione Piemonte v. Linee di indirizzo sull'utilizzo di farmaci biosimilari nelle patologie dermatologiche allegata alla nota prot. n. 12155/A1404A del 26 maggio 2017 oggetto, peraltro, di impugnativa, tuttavia rigettata dal T.A.R. Piemonte Torino con Sentenza del 24 gennaio 2018 n. 217).

Da un punto di vista strettamente amministrativo/giuridico, nel nostro Paese, la dimostrazione di similarità implica una equivalenza terapeutica e, di conseguenza, l'intercambiabilità sarebbe ammessa sotto il profilo normativo (v. delibere regionali e linee di indirizzo) nonostante l'EMA attribuisca la scelta esclusivamente al medico prescrittore.

In concreto, la libertà prescrittiva del medico subisce una ingiustificata compressione e il diritto alla continuità terapeutica cede il passo all'obbligo di motivazione clinica, mediante relazione anche con riguardo ai pazienti in trattamento. Motivazione che diventa defaticante sostenere, ad es. in assenza di Registri di Monitoraggio in cui vengono raccolte le segnalazioni di eventi avversi in termini di effetti indesiderati (si pensi all'ipotesi di co-morbilità e indicazioni estrapolate per il farmaco biosimilare). Superate le questioni giuridico/amministrative resta la responsabilità dell'esercente la professione sanitaria. Al paziente danneggiato, o ai propri eredi, non interessa nulla, infatti, che il medico abbia agito in aderenza alle linee guida regionali in tema prescrittivo. E neppure al giudice, il quale, laddove ritenga che dette linee guida non siano adeguate al caso concreto, in ossequio alla tutela del diritto alla salute, non farà altro che condannare il clinico e/o l'équipe.

## GERARCHIA DEL RISCHIO

Nel corso di questa trattazione è importante ragionare sulla possibilità di individuare una gerarchia di rischio che porti a considerare sempre fra i rischi a cui i professionisti sanitari/clinici sono esposti, quale sia quello maggiore. Laddove la struttura sanitaria sollecita una certa scelta operativa orientata a un contenimento dei costi e questa esponga ad un innalzamento del rischio nella gestione del paziente il clinico si trova nella condizione di dover decidere se dare retta alla struttura o meno con i relativi rischi.

I rischi a cui ci riferiamo sono quello penale (denuncia), quello civile (causa di risarcimento), quello contabile (indagine Corte dei Conti) e, aspetto non trascurabile, rischi sul fronte deontologico e disciplinare; tali rischi presentano diversa gravità e implicazioni sebbene condividano tratti comuni. Laddove ci sia una affermazione di responsabilità, soprattutto in sede penale, le ricadute disciplinari sono facili. In ipotesi di cattiva gestione del paziente è possibile anche incorrere nella segnalazione all'Ordine di appartenenza da cui può scaturire una sanzione che va dal richiamo semplice fino alla radiazione.

Ragionando sulla gerarchia dei rischi, una posizione di primo piano è indubbiamente rappresentata dal rischio penale, comportante problemi non solo dal punto di vista strettamente giuridico ma anche per le implicazioni emotive: il sanitario, sottoposto a più pressioni, vede infatti messo in discussione il proprio operato, la propria persona, la propria abnegazione nella gestione della quotidianità. Inoltre, un'eventuale condanna penale si accompagna quasi certamente ad una condanna anche in sede civile, quale logica prosecuzione. Per quanto concerne il rischio contabile, invece, può verosimilmente accadere che il sanitario, in grado di giustificare la propria scelta medica, effettuata in base a scienza e coscienza, di fronte alla Corte dei Conti, vada esente da responsabilità avendo come unico reale obiettivo la cura del paziente.

In definitiva, la scelta condotta dal clinico secondo un'analisi attenta del singolo caso concreto, in scienza e

coscienza, lo porterà ad essere ragionevolmente libero da conseguenze penali, civili, contabili e deontologiche.

### UN CASO PRATICO DI RESPONSABILITÀ MEDICA

Per approfondire il quadro penalistico partiamo dall'analisi di un caso concreto di responsabilità medica, in discussione presso il tribunale di Milano.

**Il caso:** un medico riceve in mattinata presso il pronto soccorso di un ospedale di Milano una paziente, ultra-ottantacinquenne che lamenta un forte mal di pancia, accompagnata dalla figlia. Il medico predispose lo svolgimento di una serie di esami e il quadro complessivo risultante rivela più comorbidità, per cui la paziente è trattata secondo le attenzioni del caso. Gli esami del sangue non registrano situazioni particolari, il mal di pancia persiste ed è effettuato un RX addominale dall'esito sereno. Il medico trattiene la paziente ancora qualche ora in accettazione, in ospedale, e infine la dimette nel pomeriggio dando solo indicazioni di tipo alimentare. La paziente torna a casa, il dolore persiste e, in serata, ritenendo la prima prestazione non risolutiva, si rivolge ad altro ospedale dove riceve accettazione in codice verde. Anche in questo caso non risulta una situazione particolarmente grave; siccome manifesta molto dolore, viene fatta oltre a RX addominale una TAC da cui si riscontra ischemia addominale (infarto intestinale). Si decide di intervenire chirurgicamente, la paziente supera l'intervento. Il giorno successivo, tuttavia, la paziente viene sottoposta a secondo intervento chirurgico con esito infausto.

Implicazioni legali del caso: il medico di pronto soccorso che per primo aveva trattato la paziente è tratto a giudizio per omicidio colposo, chiamato a rispondere per colpa consistita nel non aver correttamente diagnosticato la patologia in corso e per non aver fatto tutti gli esami necessari essendosi fermato a RX toracico senza procedere con TAC.

Considerazioni: In concreto, era successo che il medico riconoscendo il forte dolore addominale, ma nessun esito specifico da esami, aveva deciso di dimettere l'anziana non solo per il quadro clinico non denunciante si-

tuazioni di allarme, ma anche perché aveva subito l'influenza delle raccomandazioni della struttura, secondo cui il paziente che non paia necessario trattenere deve essere dimesso.

Il medico si è trovato quindi nella condizione di dover dimettere un paziente a cui non era stata data diagnosi precisa e che evidentemente non aveva risolto il suo problema di salute, ma che in quel frangente non pareva necessario sottoporre ad ulteriori analisi. Questo caso è parso emblematico e offre anche spunto per considerazioni in merito alla posizione dell'esercente la professione sanitaria. È oggetto di riflessione il fatto che la pressione esercitata sul sanitario dalle figure apicali e dalle direttive di struttura possa indurre a compiere scelte che sono divergenti e talvolta in contrapposizione con il reale interesse del paziente che è il soggetto da tutelare. Nel caso di specie tali pressioni hanno portato il medico a prendere decisioni che hanno compromesso i diritti del paziente e la figura del clinico stesso coinvolto nelle questioni legali e assicurativo/contabili derivanti. Il caso è utile per evidenziare come il primissimo parametro da considerare per il clinico sia sempre e comunque l'interesse del paziente a prescindere dagli ordini datoriali che ad esso vengono impartiti.

Dall'analisi del caso concreto proposto e dei principi dettati dalle Sezioni Unite possiamo trarre come monito complessivo che il sanitario non si debba far condizionare dalle pressioni esterne ed estranee alla sfera clinica quali il contenimento della spesa e le influenze della struttura sanitaria o delle assicurazioni. È possibile che il medico agisca per proteggersi da rimproveri futuri, ma ciò conduce a una distorsione del sistema che porta a un comportamento rischioso e controproducente. Il parametro che può essere consigliato in definitiva è quello di operare seguendo saldamente due binari: *scienza* e *coscienza*. Sono i principi che ars medica e codice deontologico prescrivono e che un qualsiasi giudice, laddove siano correttamente applicati, terrà in considerazione. Operare secondo scienza comporta il condurre una corretta analisi del caso di specie e nella consapevolezza della completa e aggiornata informa-

zione e formazione sull'ars medica in generale e sul trattamento specifico. Analizzato il quadro complessivo, l'aggancio alla migliore operatività è dato dalla coscienza che consiste nell'individuazione del migliore

trattamento per il paziente: la valutazione secondo coscienza, che dipende da scienza, consiglierà probabilmente il modo migliore di agire consentendo al sanitario di essere scevro da responsabilità.

## TAKE HOME MESSAGES

Sulla base dell'attuale assetto normativo, in sintesi, l'invito rivolto ai medici specialisti è quello di:

- » Compiere scelte che siano orientate dal punto di vista clinico e svincolate da altre ragioni e questioni.
- » Mettere in forma scritta ogni scelta clinico/terapeutica con relativa motivazione.
- » Assicurarsi che il paziente abbia compreso, condiviso e sottoscritto le scelte intraprese.
- » Controllare l'operato di coloro che hanno agito in precedenza nel percorso di cura del paziente.
- » Mantenere costante l'aggiornamento su normativa e linee guida.

- » Agire secondo scienza e coscienza, considerando il singolo caso specifico; lo stesso consiglio è valido anche nel caso della scelta biosimilare/originator: per essere scevri da responsabilità giuridica è consigliato l'impiego del biosimilare per i pazienti "drug naïve", mentre nel caso di precedente somministrazione è bene prestare molta attenzione nello svolgere lo switch, esaminando l'applicabilità al singolo caso di specie, i possibili rischi (es. perdita continuità, effetto nocebo, comparsa eventi avversi, perdita di risposta) e prestando attenzione ai punti sopra elencati.

## Conclusioni

Il presente documento, unendo i contributi didattici forniti dagli esperti coinvolti nel board scientifico, si propone come uno strumento di approfondimento e spunto di riflessione rivolto agli specialisti in ambito sanitario. La trattazione ha avuto come fulcro i principali temi riguardanti l'impiego dei farmaci biotecnologici (originator/biosimilari), con specifico riferimento all'ambito reumatologico. Sono stati inoltre discussi i sistemi volti ad affrontare le sfide di gestione dei pazienti cronici alla luce dei cambiamenti in corso nel nostro Sistema Sanitario.

L'acquisizione di competenze multidisciplinari da quelle farmacologico-cliniche, a quelle organizzativo-gestionali e farmacoeconomiche, per concludere con gli aspetti legali, si ritiene possa essere utile per gli specialisti al fine di poter dialogare con i decisori di spesa di riferimento, porsi al centro del processo diagnostico-terapeutico, indirizzare e coordinare le diverse fasi dell'assistenza e intraprendere decisioni con maggior consapevolezza.

### TAKE HOME MESSAGES

- » L'approvazione dei farmaci biosimilari, così come avviene per gli originator, avviene sulla base di specifici criteri definiti dall'Autorità Regolatoria: la similarità deve essere documentata da studi di comparazione con il prodotto originatore (*comparability exercise*).
- » Alcuni aspetti regolatori e clinici dei biosimilari rimangono critici: rischio di cambiamenti del processo di produzione (divergenza), l'estrapolazione delle indicazioni terapeutiche, l'intercambiabilità, la sostituibilità, la farmacovigilanza, la nomenclatura e la tracciabilità.
- » In ambito sanitario emergono tendenze preoccupanti quali l'invecchiamento progressivo della popolazione con diffusione della cronicità e l'avanzamento tecnologico di fronte a cui i Sistemi Sanitari si trovano a dover gestire la sfida della sostenibilità a lungo termine.
- » La vera sfida in ambito sanitario non risiede solo nella gestione delle risorse limitate, ma anche e soprattutto nella risoluzione dei problemi a livello organizzativo.
- » Le decisioni in ambito sanitario non possono prendere in considerazione il solo costo delle alternative disponibili, ma è necessario siano condotte valutando il value for money dei trattamenti.
- » È necessario che gli specialisti siano a conoscenza del quadro attuale per gestire al meglio la situazione e comprendere il valore della revisione organizzativa nell'ottica di un efficientamento del servizio. I PDT permettono di ottenere miglioramenti dello standard; tuttavia il PDT da solo non serve, esiste la decisione/responsabilità clinica.
- » Nella scelta fra originatore e biosimilare, dovrà essere adottata caso per caso l'alternativa con il miglior profilo di rischio beneficio per il paziente e il sistema che, sulla base delle evidenze disponibili, sia in grado di garantire una gestione razionale della terapia e delle risorse sanitarie.
- » Per gli specialisti è fondamentale mantenere costante l'aggiornamento su normativa e linee guida e riconoscere importanza della libertà di scelta clinica, assicurandosi della corretta e completa informazione ai pazienti, anche ai fini della responsabilità.



CENTRO DI RICERCA | STUDI ANALISI VALUTAZIONI ECONOMICHE  
Health Economics & Outcomes Research

[www.clinicoeconomics.info](http://www.clinicoeconomics.info) | [www.savestudi.it](http://www.savestudi.it) | [www.savedigital.it](http://www.savedigital.it)

19EN376 | PP-ENB-ITA-0376

Materiale non promozionale | Non destinato all'informazione medico scientifica | Elementi di comunicazione per i Payers  
Con il contributo incondizionato di Pfizer