

## Farmaco biologico *originator* o biosimilare? Una scelta complessa... per tutti

Giorgia Guerra

Avvocato e Dottore di ricerca in studi giuridici comparati ed europei, Università degli studi di Padova

**Riassunto.** Aziende sanitarie, personale medico, farmacisti e case farmaceutiche sono oggi chiamati in prima linea a conciliare le pressanti esigenze di risparmio con la necessità di salvaguardare il più elevato livello di protezione della salute e della sicurezza del paziente. Le scelte sottese all'adozione di un farmaco biologico *originator* o del suo biosimilare, laddove esistente, esemplificano alcune tra le più critiche questioni che tali soggetti devono affrontare e gestire.

Le pagine che seguono si propongono di mettere in evidenza, senza pretese di esaustività, le principali questioni connesse all'opzione di scelta tra farmaco biologico *originator* e biosimilare, che possono avere un impatto rilevante sulla libertà di prescrizione del medico e sull'operato dell'azienda sanitaria in particolare nell'atto di formulare e bandire una gara d'appalto per l'acquisto dei farmaci in esame.

**Parole chiave.** Diritto di scelta, farmaci biologici, libertà di prescrizione, sicurezza.

**Classificazione JEL.** K12 K13.

**Abstract.** Local health authorities, physicians, drug industries and pharmacists have the duty to match financial constraints with the high level of patient's health and safety protection. The decision to adopt an *originator* biologic drug, or its biosimilar, exemplifies some of the critical points that stakeholders have to cope with and manage.

This paper aims at analyzing the main issues linked to the choice between *originator* biologic and biosimilar drugs that could have a relevant impact on local health authorities and physicians activities.

**Key words.** Biologic drugs, patients' right to choice, physicians' freedom of prescription, safety.

**Classification JEL.** K12 K13.

### 1. Introduzione

Tutte le scelte relative alle fasi di acquisto e prescrizione di farmaci di origine biologica presentano problemi peculiari rispetto alle stesse fasi aventi ad oggetto farmaci di origine chimica. Le differenze sono dovute al fatto che i primi comportano maggiori e più difficoltose valutazioni, in termini di accertamento del grado effettivo di sicurezza, convenienza economica e disponibilità di informazioni scientifiche<sup>1</sup>. Si tratta di scelte aventi un importante impatto sull'impiego delle risorse pubbliche destinate a questo scopo dal Servizio sanitario nazionale e sulle mo-

dalità per mantenere un elevato livello di sicurezza per il paziente.

I farmaci biologici sono ottenuti attraverso l'adozione di una o più biotecnologie, quali quella del Dna ricombinante, il controllo dell'espressione genica e gli anticorpi monoclonali. Essi sono usati per trattare un'ampia gamma di malattie gravi e croniche, tra le quali il cancro, l'artrite reumatoide, la sclerosi multipla<sup>2</sup>. Possono rivelarsi efficaci in modo mirato e selettivo in relazione ad una singola struttura, recettore, proteina o sequenza di Dna dei pazienti, realizzando, in tali ipotesi, le cosiddette *smart* o *target therapy*, finalizzate ad un più efficiente impiego delle risorse pubbliche destinate dal Servizio sanitario nazionale.

<sup>1</sup>Ciò può essere testimoniato dal *Consensus Information Document* della Commissione europea, intitolato 'What you need to know about biosimilar medicinal product', del 2013. Il documento è disponibile online al seguente indirizzo: [http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/healthcare/files/docs/biosimilars\\_report\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/healthcare/files/docs/biosimilars_report_en.pdf).

<sup>2</sup>Cfr Documento Ema del 22 giugno 2007 sul tema dei biosimilari (prodotti medicinali biologici simili), reperibile sul sito [www.emea.europa.eu](http://www.emea.europa.eu).

Il controllo di qualità dei principi attivi biologici richiede, a differenza del caso dei farmaci ottenuti per sintesi chimica, non solo una serie di ulteriori esami fisico-chimico-biologici, ma anche indicazioni sul processo di produzione. È frequente, infatti, riferirsi ai farmaci biologici con l'espressione "*the product is the process*", per evidenziare che il processo produttivo determina l'unicità del prodotto<sup>3</sup>.

Conseguentemente, i farmaci biologici si differenziano, in termini di sicurezza e costi, dai farmaci a sintesi chimica poiché presentano più criticità nelle varie fasi del processo di produzione: dalla progettazione, al controllo di qualità fino alla vigilanza *post-marketing*.

Tuttavia, vi è un ulteriore, rilevante, elemento di differenziazione tra farmaci biologici e chimici. La maggior complessità delle scelte che caratterizzano i primi deriva, altresì, dalla presenza in commercio dei cosiddetti farmaci biosimilari. Secondo quanto riporta la versione consolidata del *Concept paper* dell'Agenzia italiana del farmaco (Aifa) del 13 maggio 2013, con il termine 'biosimilare' viene indicato un medicinale simile ad un prodotto biologico di riferimento già autorizzato nell'Unione europea, in relazione al quale sia scaduta la copertura brevettuale<sup>4</sup>. Dal momento che i primi prodotti di origine biologica sono stati immessi nel mercato negli anni ottanta, la copertura brevettuale di alcuni di essi è appena scaduta o è di prossima scadenza. Proprio la non perfetta replicabilità tra biologico '*originator*' e biosimilare è all'origine di tutti i dubbi, scientifici e giuridici circa la sostituibilità tra tali tipologie di farmaci<sup>5</sup>.

Tali difficoltà sono tanto più marcate quanto più si considerino i farmaci biologici di più recente produzione ed i loro biosimilari di prossima commercializzazione (Reichert, 2011). Quest'ultima tornata di farmaci è rappresentata dagli anticorpi monoclonali, i quali si differenziano da altre tipologie di biologici (per esempio: ormone della crescita, eritropoietine, etc) per la maggior complessità molecolare<sup>6</sup>.

Le peculiarità strutturali e funzionali dei biologici e i profili di differenziazione che caratterizza-

no il rapporto biologico *originator vs* biosimilare, rispetto al tradizionale rapporto farmaco chimico *vs* il suo equivalente, rendono il ruolo degli attori coinvolti nelle scelte relative alla produzione e all'impiego dei biologici molto più delicato. Gli stessi produttori di biosimilari devono tener conto sia delle difficoltà dei *clinical trial* sia dello stadio della regolamentazione in materia<sup>7</sup>. L'azienda sanitaria, dal canto suo, ha il dovere di acquistare tali farmaci secondo i principi di convenienza economica ma anche di sicurezza del paziente, con gare informate ai principi di trasparenza e libera concorrenza. Il medico che predispose il piano terapeutico ha infine il dovere di prescrivere il farmaco in piena libertà, secondo scienza e coscienza, scegliendolo in alleanza con il paziente e informando quest'ultimo di tutti i peculiari profili che caratterizzano tale tipologia di farmaci.

Rispetto alle questioni che riguardano i molteplici soggetti in capo ai quali si possono manifestare le problematiche relative alla scelta tra biologico *originator* e biosimilare, il presente articolo, per ragioni di spazio, affronta solo quelle relative a due attori: le aziende sanitarie e i medici<sup>8</sup>.

## 2. Le origini della complessità

La scelta di acquisto e prescrizione di un biosimilare in luogo del biologico originale, o viceversa, comporta, come accennato, una pluralità di valutazioni di natura diversa: da quelle medico-scientifiche sui profili di sicurezza a quelle economiche.

Prima di inoltrarsi nell'approfondimento delle ragioni di tali valutazioni, va subito dato conto che la regolamentazione predisposta dall'Unione europea per disciplinare i farmaci biosimilari è diventata un modello ispiratore per molte altre aree geografiche e per organi internazionali (Gitter, 2011). A titolo esemplificativo, si pensi che l'Organizzazione mondiale della sanità si è ispirata ai principi espressi proprio nella normativa europea per tracciare le recenti linee guida per le autorità nazionali.

Si tratta di una regolamentazione che ha permesso di creare le condizioni di dialogo e di confronto tra i soggetti coinvolti al fine di (i) regolamentare i biosimilari attraverso procedure diverse da quelle previste per i farmaci equivalenti a sintesi chimica e di (ii) introdurre i necessari *caveat* per

<sup>3</sup>Vedi il *position paper* sui Farmaci biosimilari presentato in Senato il 2 novembre 2010 dal Presidente AIOM e consultabile dall'area pubblica del sito: <http://www.aiom.it/>.

<sup>4</sup>L'art. 10 (4) della direttiva 2001/83/CE recepita in Italia con decreto legislativo n. 219 del 24 aprile 2006, e successive modifiche, aveva già fornito una definizione implicita di prodotto biosimilare.

<sup>5</sup>Aifa, Position paper del 13 maggio 2013, disponibile al seguente indirizzo: [http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/concept\\_paper\\_biosimilari\\_1.pdf](http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/concept_paper_biosimilari_1.pdf). Si veda un recente articolo di cronaca apparso su *The Wall Street Journal Europe* del 28 febbraio 2013.

<sup>6</sup>Si pensi che mentre l'ormone della crescita, farmaco biologico *originator* ormai in commercio da molti anni, è composto di circa 3000 atomi, gli anticorpi monoclonali sono composti di circa 25.000 atomi.

<sup>7</sup>Si rinvia al riguardo agli articoli del settore apparsi il 18 aprile 2013 su *FierceBiotech* e sul sito *firstwordpharma.com*.

<sup>8</sup>Per ulteriori approfondimenti, si rinvia a Massimino (2013) e Guerra (2013a).

distinguere i farmaci biologici *originator* dai relativi biosimilari<sup>9</sup>.

Tale modello europeo si è sviluppato attraverso un insieme di documenti aventi natura di *soft law* e di documenti aventi natura coercitiva, come regolamenti e direttive.

Tra i primi, va ricordato che l'*European medicines agency* (Ema), al fine di 'orientare' le pratiche commerciali delle industrie farmaceutiche pubblica regolarmente *concept paper* e linee guida periodicamente aggiornate e revisionate, in modo da uniformare il processo di autorizzazione alla luce delle informazioni emerse sulle caratteristiche e sugli aspetti critici propri dei farmaci biosimilari<sup>10</sup>. I principi adottati dall'Ema per l'autorizzazione dei biosimilari sono volti a cercare un equilibrio tra la sicurezza del paziente e il costante progresso della scienza.

In relazione al secondo tipo di intervento, invece, va subito ricordato che, come tutti i farmaci di origine biotecnologica, sia i biologici che i loro biosimilari sono sottoposti alla procedura di approvazione centralizzata: in base ai Regolamenti (CE) n. 726/2004 e 1394/2007, anch'essi sottostanno a regole severe di controllo per la necessità di dover gestire l'emersione di eventuali nuovi rischi.

In genere, si può notare che la Commissione europea ha seguito l'orientamento di cautela espresso negli stessi documenti di indirizzo dell'Ema, adottando la Direttiva di esecuzione 2012/52/UE della Commissione, del 20 dicembre 2012, comportante misure destinate ad agevolare il riconoscimento delle ricette mediche emesse in un altro Stato membro, in base alla quale sono state introdotte molte eccezioni per i farmaci biologici. Essa, per esempio, in punto di denominazione ha stabilito che i farmaci biologici facciano eccezione alla regola in base alla quale i prodotti medicinali devono essere indicati con la loro denominazione generica in modo da agevolare la corretta identificazione dei prodotti commercializzati nell'Unione sotto diverse denominazioni commerciali. Questo a riprova della loro variabilità anche nel contesto di farmaci aventi lo stesso principio attivo.

Sono molto significativi in questo senso anche i recenti interventi che autorizzano alcune tipologie di farmaci, tra i quali rientrano i biologici e i biosimilari, richiedendo ulteriori misure precauzionali duran-

te il periodo di commercializzazione. L'art. 10 della Direttiva 2010/84/UE e il Regolamento 1235/2010 stabiliscono, ad esempio, alcune misure per riconoscere, anche visibilmente, la confezione contenente farmaci soggetti a monitoraggio aggiuntivo. Si tratta di un triangolo nero rovesciato apposto sulla confezione e nel foglietto illustrativo<sup>11</sup>.

In sintesi, dunque, i principali capisaldi espressi nelle regole finora dedicate alla disciplina dei biosimilari sono quelli di seguito descritti.

1. *Biosimilarità*. L'Ema ha richiesto studi analitici, clinici e non clinici, al fine di rilevare differenze significative in termini di efficacia e sicurezza tra i biosimilari e il prodotto *originator*, prima che il farmaco biosimilare sia approvato.
2. *Comparabilità con il prodotto di riferimento*. Il primo requisito che il farmaco biosimilare deve rispettare è quello di riferirsi ad un farmaco biologico *originator* che abbia già ottenuto l'autorizzazione per il mercato europeo ai sensi dell'art. 8 della Direttiva 2001/83/CE. L'insieme delle procedure di confronto di cui si deve far carico l'industria farmaceutica che aspira a commercializzare un biosimilare deve avere come riferimento un farmaco biologico *originator* già autorizzato nell'Ue. Altri studi riferiti a farmaci non autorizzati nel mercato europeo possono servire solo come informazioni di supporto.
3. *Dati clinici e analitici*. Le disposizioni europee richiedono una rigorosa valutazione delle caratteristiche fisico-chimiche e delle proprietà dei prodotti, nella consapevolezza che prodotti biologici simili possono avere un grado di sicurezza ed efficacia diverso. L'iter di registrazione dei biosimilari è molto diverso da quello dei farmaci equivalenti, per i quali è sufficiente presentare ulteriori risultati circa gli studi di bioequivalenza e degli studi di comparabilità. Oltre agli studi di similarità clinica, le linee guida europee richiedono che si dimostri la comparabilità in termini di efficacia, sicurezza e le potenziali reazioni immunogeniche. Laddove vi fossero reazioni diverse, pur in presenza di un'asserita biosimilarità, sono richiesti studi approfonditi in merito al tipo, alla severità e alla frequenza delle diverse reazioni. Per questo, in molti casi, si rende necessaria una maggior fase di sorveglianza *post-marketing*.
4. *Intercambiabilità*. Si riferisce al fatto che il biosimilare possa essere sostituito con il prodotto di riferimento senza il consenso del medico. Nell'Ue la concessione dell'intercambiabilità ai bio-

<sup>9</sup>Si vedano, per esempio, i risultati della recente consultazione pubblica promossa dalla Commissione europea in merito all'adozione del *black symbol* sul sito: [http://ec.europa.eu/health/human-use/pharmacovigilance/developments/2013\\_01\\_blacksymbol\\_pc\\_en.htm](http://ec.europa.eu/health/human-use/pharmacovigilance/developments/2013_01_blacksymbol_pc_en.htm).

<sup>10</sup>Le linee guida sono consultabili al seguente indirizzo: [www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/generalcontent000408.jsp&mid=WC0b01ac058002958c&jsenabled=true](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/generalcontent000408.jsp&mid=WC0b01ac058002958c&jsenabled=true).

<sup>11</sup>Reg. 198/2013. Si veda anche il primo contributo di questa rubrica dedicato all'obbligo del simbolo in parola (Guerra, 2013b).

similari è lasciata agli Stati membri, i quali, nella maggior parte dei casi, hanno limitato la sostituzione automatica ad opera dell'ente acquirente o del farmacista, ossia senza il consenso del medico. Anche l'Aifa ha adottato questo orientamento, non includendo i medicinali biosimilari nelle liste di trasparenza che consentono la sostituibilità automatica (si veda l'art. 13-bis della legge 221/2012 - Decreto Crescita), che modifica la legge 135/2012).

5. *Denominazione e label.* L'identificazione del prodotto è molto importante ai fini di mantenere la sicurezza del paziente. L'Ema non ha ancora definito una regola specifica che imponga una denominazione unica per i biosimilari (Weise et al, 2011). Le linee guida dell'Oms promuovono, invece, l'uso di nomi specifici che identifichino chiaramente i biosimilari. La questione del *label*, invece, e cioè se sia appropriato che il prodotto biosimilare abbia la stessa etichetta del biologico di riferimento, è ancora aperta<sup>12</sup>.
6. *Sicurezza e farmacovigilanza.* Proprio sul profilo centrale della valutazione della sicurezza di tali farmaci, al fine di esprimere il giudizio di sostituibilità, si sono già manifestate le perplessità delle associazioni mediche di categoria. L'Associazione italiana di oncologia medica ha sottolineato alcuni aspetti critici<sup>13</sup>, tra i quali: la mancanza di studi di fase II, mirati ad individuare la dose del biosimilare, ed il pericolo che l'estensione d'uso dei biosimilari in oncologia sia inadeguata, specie per molecole quali gli anticorpi monoclonali.

La vigilanza *post-marketing* è di fondamentale importanza per garantire la sicurezza del paziente, poiché tutti i prodotti biologici possono potenzialmente causare problemi di interazione con la risposta immunitaria dell'organismo. Per questo motivo gli studi preclinici sono generalmente insufficienti per identificare le possibili reazioni avverse.

La farmacovigilanza si rivela ancor più importante nella valutazione dei farmaci biologici di seconda generazione e degli eventuali biosimilari di questi ultimi. I ritrovati più recenti hanno, infatti, scopo curativo, non più meramente di supporto ad altre terapie. Peraltro, la letteratura scientifica ha già sottolineato la presenza di una forte criticità metodologica nell'ambito della valutazione della similarità tra farmaci biologici di anticorpi monoclonali e i rispettivi *originator* (Reicher, 2011). Ciò motiva la necessità di un più serrato controllo, in grado di poter fornire

un immediato *feedback* al medico. Quest'ultimo, infatti, opta per l'utilizzo di farmaci biologici di seconda generazione, talvolta ancora soggetti all'immissione in commercio condizionata, proprio in casi clinici molto critici. Si pensi ai casi oncologici e, in generale, a circostanze in cui intraprendere una strada terapeutica esclude la possibilità di poter utilizzare altre soluzioni nell'ipotesi in cui la prima non dia la risposta sperata (Yang, 2010).

### 3. Scelte d'acquisto tra convenienza economica e sicurezza dei farmaci

Oggi le aziende sanitarie che bandiscono le gare pubbliche per l'acquisto di farmaci biologici o i loro biosimilari devono essere consapevoli dei suddetti profili di specialità al fine di formulare i termini della gara (a titolo esemplificativo si pensi al problema della comparabilità tra il farmaco biosimilare e il suo prodotto di riferimento, nonché a quello della valutazione dei rischi e la farmacovigilanza dei biosimilari, etc).

Posto, infatti, che si tratta di farmaci ad uso ospedaliero, l'acquisto avviene solo attraverso gara pubblica, nell'ambito della quale si esprime la competizione tra imprese. Il dato più indicativo è, dunque, quello della giurisprudenza amministrativa, chiamata più volte ad esprimersi nel contesto della gara d'acquisto.

Tra i nodi venuti al pettine della giurisprudenza vi è il modo in cui sono strutturati i lotti di gara, modo dal quale potrebbero derivare limitazioni alla scelta dello stesso. La specificazione dei lotti nell'ambito di una gara implica, infatti, da parte della struttura sanitaria, l'effettuazione di scelte circa i criteri di selezione sulle caratteristiche e sull'oggetto dell'acquisto, che ovviamente influenzano la partecipazione delle imprese farmaceutiche. Tali scelte, naturalmente, devono rispettare quanto prescrive il Codice degli appalti pubblici, d.lgs. 163/2006, al fine di indire gare informate ai principi di economicità e al contempo di garantire correttezza, libera concorrenza, proporzionalità, non discriminazione e trasparenza. Sul punto, è il caso di rilevare che vi sono attualmente prassi di accorpamento di più principi attivi in un medesimo lotto, che derogano alla regola dei lotti semplici, dove ciascun principio attivo corrisponde ad un solo lotto di gara<sup>14</sup>. Questa novità potrebbe condizionare molto le scelte del medico, il

<sup>12</sup>Si rinvia al sito: [http://who.int/biologicals/areas/biological\\_therapeutics/](http://who.int/biologicals/areas/biological_therapeutics/).

<sup>13</sup>Le riflessioni dell'Aiom sui biosimilari sono espresse nel relativo *position paper* reperibile alla pagina: <http://www.aiom.it/>.

<sup>14</sup>In materia di formazione dei lotti di gara in sanità si rinvia al decreto legge 95/2012, Disposizioni urgenti per la revisione della spesa pubblica con invarianza dei servizi ai cittadini, c.d. '*spendig review 2*', convertito con modificazioni dalla l. 7 agosto 2012, n. 135. Cfr *GU* del 6 luglio 2012, serie gen., n. 156 (cfr Massimino, 2012, spec. p 333).

quale si ritrova a poter disporre di un solo medicinale per patologia, il quale potrebbe non coincidere con quello che egli ritiene più appropriato alla cura del paziente (cfr Massimino, 2012, spec. p 333).

Al fine di una trattazione chiara del profilo in esame è bene mettere in evidenza che nella prassi si sono finora configurati tre tipi di lotti complessi.

Il primo accorpa il farmaco a sintesi chimica originale con il generico che entra in commercio alla scadenza del brevetto, con conseguente incremento del livello concorrenziale.

Il secondo accomuna nello stesso lotto farmaci di origine biologica aventi principi attivi diversi al fine di individuare nella gara uno strumento per la selezione di un solo medicinale per patologia, al fine di ridurre il numero dei farmaci acquistati (i cosiddetti 'lotti complessi').

Sul punto è intervenuta la giurisprudenza. Conformemente al precedente orientamento<sup>15</sup>, per esempio, il Tar della Toscana, con la decisione del 31 ottobre 2012, ha accolto i ricorsi di quattro case farmaceutiche, annullando i provvedimenti di delibera della Regione Toscana impugnati, i quali raggruppavano nella medesima categoria terapeutica alcuni farmaci biologici, aventi principi attivi diversi<sup>16</sup>, al fine di formare un unico bando di gara, sottintendendo così la "sovrapponibilità dei risultati terapeutici attesi", secondo il dettato dell'art. 14, c. 2, lett. b) della l.r. n. 65/2010<sup>17</sup>.

Più recentemente, anche il Tar Umbria, con sentenza del 26 aprile 2013<sup>18</sup>, ha confermato il principio della competenza esclusiva di Aifa nell'ambito della valutazione dell'equivalenza terapeutica tra farmaci.

Come chiarisce la stessa giurisprudenza, conformemente al riparto delle competenze tra Stato e Regioni fondato sull'art. 117 Cost., e in virtù dell'art. 15, c. 11 ter del d.l. n. 179/2012 (Decreto Crescita)<sup>19</sup>,

il giudizio sull'equivalenza terapeutica tra farmaci contenenti differenti principi attivi spetta all'Aifa, e le Regioni devono solo attenersi alle motivate e documentate valutazioni espresse dalla medesima agenzia statale.

Il terzo tipo di lotto complesso si è configurato con l'ingresso sul mercato dei biosimilari. In quest'ipotesi vengono accorpati nello stesso lotto il farmaco biologico *originator* e il suo biosimilare.

Vi sono, però, diverse ragioni che indurrebbero a scoraggiare tale unione. *In primis*, le difficoltà del giudizio scientifico, addirittura accentuate dall'impossibilità di stabilire l'identità del principio attivo tra biologico *originator* e biosimilare. Anche l'Autorità garante della concorrenza e del mercato (Agcm)<sup>20</sup> ha affermato il diritto dei pazienti a mantenere la terapia già in corso con un medicinale biologico *originator*, per non obbligarli, di fatto, a cambiarlo con un biosimilare (si tratta di evitare le cosiddette pratiche di *switch*, ossia il cambiamento di un medicinale biologico già in uso secondo il trattamento terapeutico prescritto con un biosimilare). Peraltro, la necessità di rispettare la continuità terapeutica è stata anche affermata dalle associazioni di medici, come l'Associazione italiana oncologia medica e, a livello europeo, dal *Consensus information document on biosimilar* del 2013<sup>21</sup>.

La giurisprudenza ha avuto anche delle ripercussioni indirette sulla questione dell'accomunabilità di biologico *originator* e biosimilare nello stesso lotto di gara. In particolare, ciò è avvenuto con le pronunce relative ai prezzi di riferimento per biologici e biosimilari. Una recente sentenza del Tar Lazio n. 4600/2013 ha sancito, infatti, l'incomparabilità dei prezzi di biologici e biosimilari, da cui, dunque, si possono dedurre i conseguenti effetti sulla strutturazione dei lotti di gara<sup>22</sup>.

#### 4. Le scelte del medico e le necessità informative

L'altro soggetto sul quale ricadono direttamente le conseguenze dell'opzione farmaco biologico *originator* e biosimilare è il medico specialista che prescrive i farmaci. Il rischio principale è legato ai potenziali condizionamenti che la libertà di cura del medico potrebbe subire.

<sup>15</sup>Consiglio di Stato, sez. V, 9.12.2009, n. 7690.

<sup>16</sup>Con decisione del 12 gennaio 2013 n. 51, il Consiglio di Stato ha confermato la sentenza 04044/2012 del Tar del Lazio. L'ordinanza del Tar Lazio è relativa alla contestazione di una comunicazione emanata ai sensi del decreto legge n. 95/2012 ('*spending review*') con la quale veniva richiesto alla ricorrente la rinegoziazione del prezzo di cessione di una specialità medicinale biologica, con applicazione dei prezzi di riferimento pubblicati dall'Autorità di vigilanza sui contratti pubblici. Si tratta di sentenze inedite in riviste e pubblicate rispettivamente sul sito del Tar del Lazio e del Consiglio di Stato.

<sup>17</sup>Sulla valutazione caso per caso della biosimilarità tra biologici/biosimilari si veda anche Tar Emilia-Romagna, 2.01.2009, n. 1.

<sup>18</sup>Tar Umbria del 26 aprile 2013. Il testo della sentenza è reperibile su: [www.giustizia-amministrativa.it/DocumentiGA/Perugia/Sezione 1/2012/201200722/Provvedimenti/201300254\\_01.XML](http://www.giustizia-amministrativa.it/DocumentiGA/Perugia/Sezione%201/2012/201200722/Provvedimenti/201300254_01.XML) 2.

<sup>19</sup>Decreto legge, testo coordinato 18.10.2012, n. 179, *GU* 18.12.2012.

<sup>20</sup>Si veda la segnalazione del 22 marzo 2011, ai sensi dell'art. 21 della l. n. 287/1990, che sollecitava la modifica del disegno di legge n. 1875, presentato nel corso della XVI legislatura.

<sup>21</sup>Si veda la nota 1.

<sup>22</sup>La sentenza è reperibile sul sito: <http://www.giustizia-amministrativa.it/DocumentiGA/Roma/Sezione%203/2012/2012>.

La configurazione dei lotti di gara, per esempio, potrebbe incidere molto. Eventuali lotti complessi di gara che vedano concorrere farmaci biologici e biosimilari potrebbero indurre sempre all'acquisto dei biosimilari per convenienza economica, privando il medico della facoltà di esercitare, ove necessario, la sua piena discrezionalità di scelta potendo egli usufruire di un solo principio attivo per una sola tipologia di patologia. In altri termini, i meccanismi procedurali relativi alla definizione dei lotti di gara potrebbero potenzialmente privare il medico della possibilità di una preventiva valutazione di carattere clinico tra i due farmaci, uno biologico *originator* e uno biosimilare, costringendolo, di fatto, ad utilizzare l'unico disponibile nella struttura in cui egli opera, quand'anche la sua personale competenza e conoscenza del caso lo portassero, invece, ad optare per altro farmaco.

Altro elemento che incide sulla prescrizione medica è l'informazione scientifica e pubblicitaria con la quale le imprese farmaceutiche fanno conoscere all'operatore sanitario le prerogative di efficacia e sicurezza del proprio farmaco. Nei casi in esame, il medico fa da 'ponte' tra la casa farmaceutica e il paziente, essendo esperto competente a capire le informazioni tecniche e a trasformarle in termini comprensibili al paziente che di volta in volta ha di fronte a sé per metterlo nelle condizioni di esprimere un consenso pienamente consapevole. Pertanto, data la natura dei biologici la quale determina, sotto il profilo della sicurezza e dell'efficacia, le specificità persino all'interno della stessa tipologia di principi attivi, l'informazione destinata dalle aziende farmaceutiche al medico dovrebbe essere *ad hoc* per ogni singolo farmaco, essere cioè studiata sulla base degli specifici dati clinici e di farmacovigilanza, evitando che l'informativa relativa ai farmaci biosimilari sia espressa per analogia con i biologici, sulla base delle possibili affinità tra indicazioni terapeutiche.

Anche le direttive di carattere amministrativo interno possono condizionare la scelta prescrittiva dei medici convenzionati. Sul punto, però, la casistica ha recentemente fatto emergere l'illegittimità delle delibere regionali che perseguivano azioni di contenimento della spesa farmaceutica regionale, imponendo l'indizione di una gara con un obiettivo di risparmio medio per costo terapia di almeno il 40%, e incrementando così di fatto l'acquisto di farmaci biosimilari sia per pazienti *drug naive* sia per pazienti già trattati<sup>23</sup>.

In taluni casi, a condizionare le scelte ospedaliere non sono atti aventi carattere coercitivo ma linee guida, o documenti, aventi l'obiettivo di 'orientare',

senza prevedere di fatto sanzioni<sup>24</sup>. Se prontuari, gare pubbliche e linee guida nazionali ed europee di fatto incidono nell'esercizio della discrezionalità del medico<sup>25</sup>, anche il rilevante numero di interventi aventi natura di *soft law* nello specifico contesto dei farmaci biologici influisce.

In queste circostanze, tuttavia, sebbene di fatto il medico possa sentirsi influenzato nelle proprie scelte terapeutiche, è tenuto ad operare in scienza e coscienza, scostandosi, qualora lo ritenesse necessario, da quanto auspicato nelle linee guida. Nell'eventualità in cui vi fossero i presupposti per ravvisare responsabilità del medico per le scelte terapeutiche consigliate, l'esistenza di eventuali linee guida o documenti di carattere 'soft' non fungerebbe, infatti, da scusante al fine di un eventuale esonero di responsabilità<sup>26</sup>.

## 5. Conclusioni

L'impatto delle scelte sottese all'impiego dei farmaci biologici, ovvero dei loro biosimilari, sui soggetti coinvolti è molto rilevante sotto i profili della preparazione tecnica e gestionale, in ragione delle numerose e delicate implicazioni in punto di rischi, benefici e convenienza economica.

Le pagine che precedono si sono concentrate solo nell'illustrazione dei profili critici che più da vicino interessano la struttura sanitaria ed il personale medico.

<sup>24</sup>Nel recente caso sottoposto al Tar del Molise, citato alla nota precedente, erano state incriminate anche le linee guida per l'uso dei farmaci biosimilari approvate con decreto commissariale della Regione Molise, n. 81 del 23.11.2010, giudicate anch'esse illegittime.

<sup>25</sup>Per una disamina della giurisprudenza in materia di gare pubbliche specificatamente dedicate all'acquisto di biologici e biosimilari si rinvia a Massimino (2012, in particolare, p. 328). Il medico dovrebbe scegliere il farmaco da impiegare tra quelli elencati nel proprio Prontuario terapeutico regionale (Ptor), laddove esso esista. Tale Ptor potrebbe contenere un elenco di farmaci più restrittivo rispetto all'elenco del Prontuario farmaceutico nazionale, composto, invece, da tutti quei farmaci autorizzati alla commercializzazione sul territorio italiano. Queste eventuali limitazioni di carattere burocratico dovrebbero essere presentate al medico come non vincolanti, poiché dovrebbero sempre agevolare la sua libertà di scegliere, qualora lo reputasse necessario, un eventuale farmaco non contenuto nel Ptor, motivando la richiesta.

<sup>26</sup>In relazione al valore delle linee guida nella determinazione della colpa penale, tra le tante, vedi Cass. Pen., 11.07.2012, n. 35922, in *Dir e Giustizia*, 2012, 759; e in *Foro it*, 2012, II, col. 694. In sintesi, l'osservanza o inosservanza delle linee guida non determina (né esclude) automaticamente la colpa del sanitario, poiché non fanno venir meno la sua autonomia nelle scelte da effettuare. La 'valenza' del rispetto delle linee guida in punto di giudizio della condotta medica è, in ogni caso, oggetto di dibattiti ancor più accesi alla luce della recente legge così detta Balduzzi (d.l. 13 settembre 2012, n. 158, convertito in legge 8 novembre 2012, n. 189).

<sup>23</sup>Tar Molise del 15.02.2013, inedita.

Coniugare la tutela della libera concorrenza, con un elevato grado di sicurezza del paziente e con la libertà di cura del medico prescrivente non è semplice.

Le scelte di ogni soggetto relative all'impiego di questi farmaci influiscono, direttamente o indirettamente, sulla tutela della sicurezza del paziente sottoposto al trattamento terapeutico con farmaci biologici o biosimilari. Per questo, ciascuno è chiamato ad agire responsabilmente: la pubblica amministrazione, prevedendo gare d'appalto che tengano conto in maniera adeguata delle peculiarità della categoria dei farmaci; il medico, operando trasparentemente ed incondizionatamente, e condividendo ogni informazione specifica con il paziente.

Per raggiungere tali obiettivi, nonostante in materia sia già presente un evoluto quadro normativo europeo di riferimento, sarebbe auspicabile che i profili critici relativi ai farmaci biologici e ai loro biosimilari fossero approfonditi e disciplinati con ulteriori e più dettagliati interventi. Dal momento in cui sono stati scritti ad oggi, infatti, sono aumentati gli studi per lo sviluppo dei biosimilari degli anticorpi monoclonali che, come ricordato, essendo molto più complessi da un punto di vista funzionale rispetto ai biologici e biosimilari in commercio da molti anni, renderebbero forse opportuno dedicare loro una disciplina giuridica *ad hoc*, o quantomeno vagliare se sussistano i presupposti e la necessità per introdurre delle distinzioni.

## Bibliografia

- Gitter DM (2011), Follow-on biologics: implementation challenges and opportunities: informed by the European union experience: what the United States can anticipate and learn from the European union's regulatory approach to biosimilars, *41 Seton Hall L Rev*, p 559.
- Guerra G (2011), Nuovi farmaci e (nuovi) rischi: la responsabilità del produttore per difetto di informazione. Un'analisi comparata con l'esperienza nordamericana, in Guerra G, Muratorio A, Pariotti E et al (a cura di), *Forme di responsabilità, regolazione e nanotecnologie*, Bologna, il Mulino, p 253.
- Guerra G (2013a), La tutela della libertà terapeutica nella prescrizione di medicinali: spunti di analisi comparatistica sul caso dei farmaci biologici e biosimilari, *Mimeo*. Di prossima pubblicazione in *Salute Persona Cittadinanza*.
- Guerra G (2013b), Tutela del paziente e obbligo del black symbol per i farmaci innovativi. Gli effetti del Regolamento UE n. 198/2013, *Politiche sanitarie*, 14: 42-47.
- Massimino F (2012), Farmaci biologici e biosimilari e tutela della salute e della concorrenza, *Diritto industriale*, Milano, Ipsa, p 328.
- Massimino F (2013), La responsabilità nella prescrizione dei farmaci tra scienza, coscienza e condizionamenti normativi, *Danno e responsabilità*, Milano, Ipsa, p 5.
- Reichert JM (2011), Next generation and biosimilar monoclonal antibodies. Essential considerations toward regulatory acceptance in Europe, *Landes Bioscience*, 3: 223.
- Weise M, Bielsky MC, De Smet KD et al (2011), Biosimilar - why terminology matters, *Nature Biotechnology*, 29 (8): 690-693.
- Yang J (2010), A pathway to follow-on biologics, *3 Hastings Sci & Tech LJ*, p 217.

## Autore per la corrispondenza

Giorgia Guerra, giorgia.guerra@mail.com