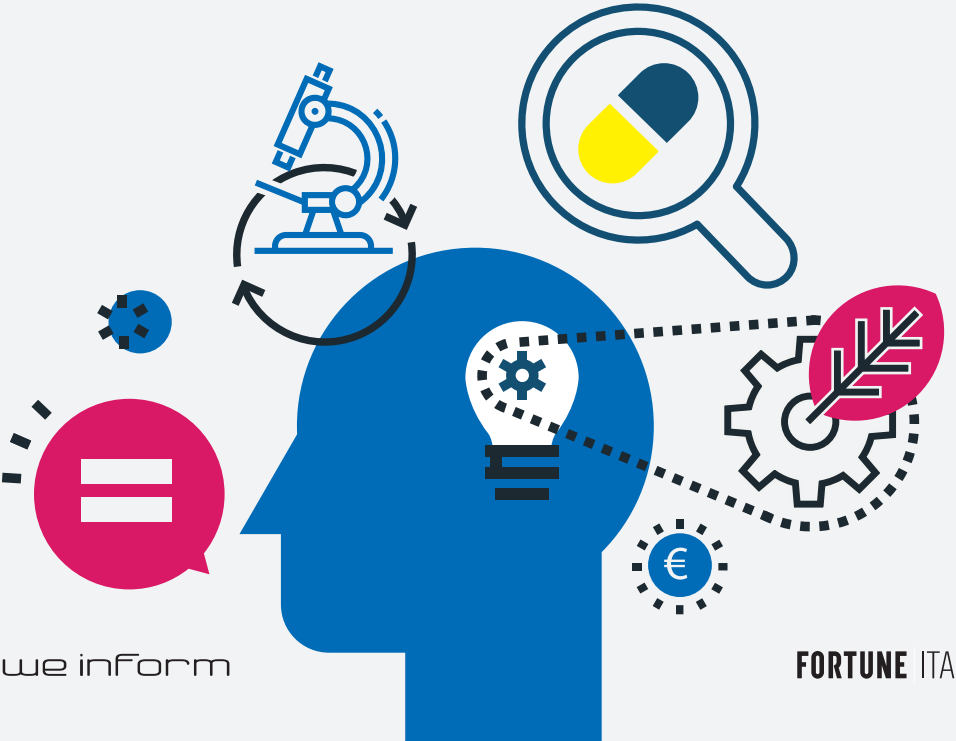
Claudio Barnini

Equivalenti e biosimilari

Il futuro dei farmaci passa da qui



we inform

FORTUNE ITALIA

Equivalenti e biosimilari, il futuro dei farmaci passa da qui

Nota dell'Autore

Claudio Barnini

Prefazione

A cura di Angela Ianaro,
Membro della XII Commissione (Affari Sociali)
della Camera dei Deputati

Nota dell'autore

di Claudio Barnini

L'idea di realizzare questo libro mi ronzava in testa da diverso tempo. Volevo parlare di farmaci equivalenti e biosimilari perché mi sembrava fosse un tema non solo attuale ma anche bisognoso di chiarezza e maggiori informazioni. Anche perché in un mondo che corre veloce come quello che stiamo vivendo spesso diamo per scontato termini o espressioni che invece non conosciamo appieno. E la pandemia da Covid-19 ha, se vogliamo, esasperato ancor di più questa necessità.

Da un primo colloquio con il dottor Butti di EG Stada Group ne seguirono altri con colleghi, professori universitari, ricercatori e l'idea piano piano prese forma. Perché l'esigenza di fare corretta informazione anche in questo campo era imprescindibile. Non solo perché quando si parla di salute occorre porre massima attenzione e serietà nelle affermazioni, ma anche perché in questo caso specifico (farmaci equivalenti e biosimilari) mi sono accorto che mancava proprio un approccio che fosse chiaro per tutti. Come ben evidenzia la ricerca svolta tra i pazienti che acquistano o non acquistano farmaci equivalenti, se l'informazione fosse migliore, chiara e precisa, anche l'atteggiamento e la propensione al consumo di questi farmaci sarebbe diverso.

Come un bravo giornalista, su questo argomento ho provato a capirne di più attraverso le persone. I medici ma anche i malati, i ricercatori così come gli economisti, gli addetti ai lavori e non. Insomma, ho fatto un giro d'orizzonte. Ed ho scoperto che per molti i concetti

di “equivalente” e “biosimilare” hanno una corrispondenza letterale: nel primo caso, si pensa che equivalente non corrisponda a “farmaco generico” ma bensì simile in tutto e per tutto a un altro, quello cosiddetto *brand* o di marca; nel secondo caso, la similitudine si accompagna a un concetto “biologico” che lo fa sembrare più una sperimentazione che una realtà acclarata.

Ma non mi sono fermato alle semplici “chiacchierate” e sono voluto andare oltre. Mi sono recato dal mio medico di famiglia per farmi prescrivere un medicinale che sono solito prendere per mantenere la pressione sotto controllo. Un farmaco *brand* che prendo da diversi anni ma che ha pure “equivalenti” da tempo. Il mio medico mi prescrive sempre quello, senza avermi mai detto della presenza di altre soluzioni “equivalenti”. In farmacia, però, mi è stato detto, senza che io accennassi nulla, se volevo il medicinale indicato nella ricetta o il “generico”. Ho risposto che secondo me andava bene anche questo e ho però chiesto delucidazioni. Il farmacista mi ha detto che sono farmaci con la stessa risposta alla mia problematica, solo che uno costa di meno...

Alla luce di tutto questo ho capito che nel campo della comunicazione occorre fare ancora molto. Sia per veicolare un messaggio chiaro e trasparente sul concetto di “equivalente” e “biosimilare” e rendere così il paziente/consumatore più informato e preparato visto che si tratta della propria salute, sia per tenere maggiormente consci e uniformi gli altri addetti della catena: Medico di Medicina Generale o specialista e farmacista.

Ovviamente ci sono patologie diverse, per le quali magari c’è più ritrosia nel paziente a cambiare farmaco o anche da parte del medico a consigliarne un altro, però quel che manca è una informazione maggiore. Soprattutto da parte delle fonti autorevoli, per non finire

a cercare su “dottor Google” le curiosità che ciascuno di noi può avere su quel medicinale o su quel principio attivo.

E poi c’è da dire che la tecnologia avanza ed è irrefrenabile anche per un campo come quello della medicina. I biosimilari sono una nuova frontiera e per i malati oncologi o reumatologici, per esempio, rappresentano una opportunità di cura in più che non va sottaciuta. Certo ci sono tutti i problemi di un Servizio Sanitario Nazionale spesso zoppo, frammentato regionalmente e privo di risorse finanziarie. Ma accessibilità alle cure e sostenibilità economica rappresentano sì due binari spesso paralleli ma diretti nella stessa direzione: la salute del cittadino, della popolazione.

L’idea di dare uno sguardo al tema dei farmaci “equivalenti” e “biosimilari” al giorno d’oggi vuol rappresentare un elemento di confronto tra tutti gli addetti ai lavori e non, per definire una via d’azione comune. Per questo ringrazio davvero tutti coloro che hanno reso possibile questo progetto, da chi ha partecipato direttamente con interventi e da chi lo ha supportato.

Sono convinto che un paziente informato sia un paziente più forte. E non solo nelle scelte.

Prefazione On. Angela Ianaro

Membro della XII Commissione (Affari sociali) della Camera dei Deputati

La Salute Pubblica è un obiettivo da perseguire nell'ambito di scenari altamente dinamici, articolati, interconnessi e complessi. Forse mai come ora, negli ultimi decenni, tale assunto è stato tanto diffusamente compreso: non solo la stessa portata del concetto di Salute ha avuto, finalmente, il pieno riconoscimento, ma anche le premesse necessarie alla sua affermazione sono state portate alla luce. Così, concetti quali "prevenzione", accesso", "ricerca - innovazione", "sicurezza - efficacia", "qualità", "rischio – beneficio" hanno acquisito quotidiana attenzione e una "tangibilità" del tutto nuova nel percepito collettivo.

È quindi un momento estremamente prezioso, in cui la politica può e deve valorizzare il patrimonio di conoscenza e sensibilizzazione derivata, suo malgrado, dalla grave crisi pandemica. Su tale terreno fertile, di diffusa sensibile attenzione, la politica non può non cogliere, nello specifico, l'occasione di rafforzare la cultura "collettiva" del valore del farmaco, nella sua più ampia accezione.

Dal punto di vista della fiducia da parte del cittadino, in primo luogo, vi è l'occasione di approfondire il valore qualitativo del farmaco come prodotto misurato nella sua efficacia, nella sua sicurezza e nella sua accessibilità, eradicando errate credenze generate da percezioni distorte di quelli che sono (o non sarebbero) i processi e i metodi di valutazione, ad esempio, dei farmaci equivalenti. L'equi-

valenza dei farmaci deve infatti essere maggiormente compresa anche sotto il profilo della qualità, intesa non solo in termini di qualità produttiva, di cui peraltro diverse intervenute revoche di prodotti ne attestano i controlli.

Percezioni distorte che forse in passato hanno trovato *humus* con il termine "generico" per indicare tali prodotti; riflessione questa che la politica non può lasciare scivolare: il linguaggio utilizzato ha una portata significativa non solo per il raggiungimento degli obiettivi delle campagne di informazione e formazione, ma anche, e più ampiamente, per la creazione di una Cultura della Salute diffusa. In uno scenario scientifico in continua dinamica evoluzione, ovvero di "linguaggi" e "contenuti" sempre più sofisticati, è necessario consegnare gli strumenti di accesso e di comprensione alla conoscenza. La politica, quindi, dovrebbe favorire l'inserimento di programmi strutturati di educazione al linguaggio scientifico, al ragionamento "rischio-beneficio", a concetti quali "evidenze", "qualità" e "misurazione", oltre che, e non da ultimo, di formazione al discernimento delle fonti scientifiche; non si può facilmente contrastare il proliferare di "false informazioni", ma è possibile, e doveroso, disseminare le maggiori capacità possibili di selezione e lettura delle fonti. Solo così, infatti, potranno determinarsi le condizioni culturali per il corretto trattamento di informazioni fuorvianti e confondenti cui sono esposti cittadini e operatori.

In tale direzione si pone anche la necessità di meglio "collocare" e valorizzare la Ricerca, che è stata alquanto confinata come attività di rilievo di principi attivi e/o molecolari per la brevettabilità di nuove soluzioni terapeutiche, piuttosto che essere riconosciuta come azione trasversale connessa a garanzia della qualità di ogni classe di farmaco e alla sua gestione: dal processo produttivo alla sua con-

servazione e distribuzione, ad esempio. Rafforzare la ricerca, porla al centro delle politiche della Salute, ivi comprese quelle afferenti i farmaci equivalenti, significa anche rafforzare tutta la catena terapeutica e favorire l'abbattimento delle distorsioni legate al non corretto uso dei farmaci. È pur vero che la politica necessita, a sua volta, dell'immissione – con adeguati investimenti – di strumenti di analisi più evoluti per l'elaborazione di evidenze, sofisticate e puntuali, sull'utilizzo dei farmaci e sui fattori (anche socioeconomici) che incidono sul loro impiego; non sufficienti risultano, ad esempio, le indagini volte a verificare l'impatto dell'uso della ricetta elettronica sul consumo dei farmaci. L'Atlante di AIFA, che osserva livelli di consumo dei farmaci in Italia, rappresenta senz'altro un importante strumento da implementare.

Dal punto di vista produttivo, il nostro Paese ha certificato una alta reattività alla pandemia, confermando il ruolo di eccellenza dell'industria farmaceutica in produzione, export, occupazione, innovazione e ricerca. Vi è tuttavia l'impellente necessità di proseguire sulla strada già segnata dal Governo e rafforzare la disponibilità delle risorse e la produzione interna attraverso politiche industriali di comparto strategiche ed attrattive. Non solo quindi valorizzazione dei farmaci, per quanto qui di interesse degli equivalenti nella loro funzione di garanzia di accesso sostenibile alle terapie, ma anche un più esteso ripensamento della *Governance* del farmaco che (necessariamente) poggi su una spinta propulsiva alla Ricerca e all'innovazione e sviluppi politiche fondate su evidenze scientifiche, certezza delle regole e dei tempi dei processi regolatori. Ricerca, innovazione e relativo piano strategico sono gli ingredienti essenziali, gli imperativi, per il mantenimento di quella che viene chiamata "biodiversità di produzione" e l'attrattività del Paese, necessaria anche per scongiurare quanto più possibile fluttuazioni e rischi

nell'approvvigionamento delle materie prime e delle sostanze intermedie utili a sintetizzare i principi attivi e quindi produrre i farmaci.

Sul piano della competitività delle diverse categorie di farmaci, oltre all'Unione Europea sono intervenuti lo stesso Ministero della Salute e la stessa AIFA; le Determine 818/2018 e 458/2016, ad esempio, richiamano interpretazioni competitive delle disposizioni sia a livello centrale che territoriale. Ulteriori meccanismi competitivi potranno essere introdotti sulla base di criteri e indicatori che possano garantire la solidità delle scelte sulla base delle evidenze scientifiche. La scelta in merito a quali ambiti tali indicatori debbano o meno essere definiti e inseriti, a titolo esemplificativo in quello della ridefinizione del prontuario nazionale, in quello della ridefinizione sistematica del prezzo o nell'ambito di procedure di aggiudicazione che tengano conto del confronto tra principi attivi o ancora nella gestione dei meccanismi prescrittivi, si auspica che possano rientrare in coerenza e nell'ambito di una rivalutazione della *Governance* del farmaco e di un piano strategico ampio.

Con riferimento alla *Governance* del farmaco, è auspicabile quindi che nell'ambito delle stringenti e consolidate direttive di copertura degli investimenti per nuovi farmaci e dell'allocazione razionale delle risorse – anche attraverso meccanismi competitivi -, si introduca il valore socio – economico del farmaco, ai fini di favorire politiche di attrattività in termini di ricerca e sviluppo.

Sul concetto di equivalenza terapeutica insiste peraltro, sempre più, la metodologia scientifica utilizzata a sua stessa valutazione; le conoscenze scientifiche – e il metodo di analisi - determinano il grado di approfondimento e rilevamento delle differenze cliniche o terapeutiche rilevanti in termini di efficacia e sicurezza. Compito della politica, che deve favorire le innovazioni scientifiche e terapeutiche,

è quello di anticipare e non rincorrere le risposte ai bisogni emergenti; nel caso di specie, quindi, è determinante sia l'impegno a favorire metodologie di analisi e verifica innovative rispetto agli sviluppi che la scienza consegna, sia a pervenire alla predisposizione di principi e criteri univoci, che eradichino disomogeneità interpretative e applicative.

La Salute pubblica è un obiettivo raggiungibile con la chiave della scienza e della conoscenza, senza indugi.

EQUIVALENTI

Capitolo I

I farmaci equivalenti e pandemia Covid-19, cronaca di una rivincita
Analisi Nomisma con Lucio Poma, Chief Economist

Capitolo II

I farmaci equivalenti e l'aspetto sociale, i diritti dei consumatori/pazienti
A cura di Carla Mariotti, Senior Project Manager di Cittadinanzattiva

Capitolo III

I farmaci equivalenti e la gestione di una scelta. Il ruolo di medico e farmacista

Maggiore equilibrio e conoscenza: risultati di una *survey* di Elma Research

Capitolo IV

I farmaci equivalenti tra fake news e cattiva comunicazione
A cura di Annalisa Manduca, giornalista e conduttrice

Capitolo V

I farmaci equivalenti in Italia, la situazione
Analisi di Egualia.
Intervista con il presidente Enrique Häusermann

BIOSIMILARI

Capitolo I

Farmaci biosimilari, monitoraggio consumi e spesa
Report AIFA aprile 2021 - sintesi

Capitolo II

Farmaci biosimilari, sostenibilità e sostituibilità: la situazione
Analisi a cura della dott.ssa Ylenia Ingrasciotta[1],
della dott.ssa Ilaria Andretta [2] e del prof. Gianluca Trifirò[2]

[1] Dipartimento Scienze Biomediche, Odontoiatriche e delle Immagini Morfologiche e Funzionali, Università degli Studi di Messina
[2] Dipartimento di Diagnostica e Sanità Pubblica, Università degli Studi di Verona

Capitolo III

Farmaci biosimilari: un'opportunità per il trade-off tra innovazione e sostenibilità
A cura di Francesco Saverio Mennini, professore di Economia Sanitaria e Microeconomia, Direttore EEHTA-CEIS, Facoltà di Economia, Università degli Studi di Roma "Tor vergata". Visiting professor presso Institute for Leadership and Management in Health, Kingston university, London, UK. Presidente SiHTA.

Capitolo IV

Farmaci biosimilari: un'opportunità in più per il paziente
Breve tavola rotonda con i massimi responsabili delle associazioni pazienti dell'area oncologia e reumatologia

Parte 1

EQUIVALENTI

Capitolo I

I farmaci equivalenti e pandemia Covid-19, cronaca di una rivincita

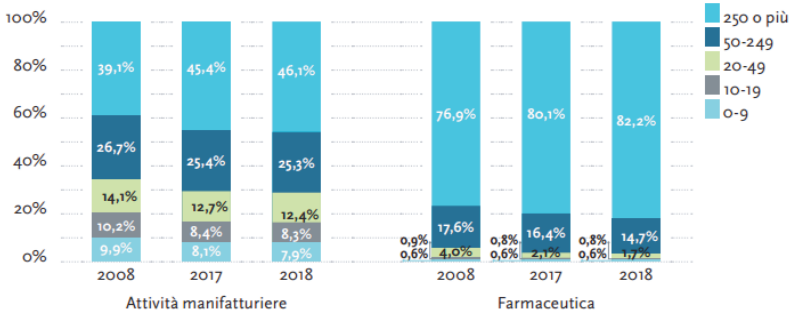
Analisi Nomisma con Lucio Poma, Chief economist

Se l'industria farmaceutica in Italia è una di quelle maggiormente trainanti del Sistema Paese, la parte dedicata ai medicinali equivalenti lo è altrettanto. Nonostante tutto, anzi, l'effetto pandemia è stato quasi a sostegno. La fotografia del settore scattata dall'"*Osservatorio sul sistema dei farmaci generici*", realizzato dalla Società di studi economici Nomisma per Egualia (Industrie Farmaci Accessibili già Assogenerici) rileva, infatti, come lo stato di salute in generale dell'industria farmaceutica è più che buono: alcuni indici lo testimoniano, come gli ottimi valori di *performance*, un aumento delle esportazioni da +179% in dieci anni, una crescita dell'occupazione per un +3,6% dal 2010 al 2020, un settore in definitiva secondo solo a quello dell'alimentare, al punto che l'Italia si posiziona quale primo paese UE per produzione. Anche il settore delle imprese associate a Egualia non difetta e registra un impatto complessivo (effetto diretto, indiretto e indotto) pari a circa 8 miliardi di euro in valore produzione e oltre 39mila occupati. Certo non mancano anche le criticità ma la situazione resta davvero buona.

Lo studio di quest'anno, da una parte, intende dare seguito al monitoraggio dei risultati - diretti e indiretti - dell'operato delle imprese di farmaci generici, degli andamenti di settore e dei mercati di riferimento; dall'altra, vuole approfondire un tema già da tempo al centro del dibatto dell'industria del Pharma ma su cui la pandemia ha prepotentemente acceso i riflettori: l'approvvigionamento dei farmaci e gli ostacoli al soddisfacimento dei reali fabbisogni. Si tratta di un tema complesso che permea l'intera filiera farmaceutica e che Nomisma ed Egualia hanno deciso di indagare da un doppio punto di vista: da un lato, il reperimento delle materie prime per la produzione e le peculiarità della catena del valore; dall'altro, il sistema delle gare pubbliche per la fornitura e le caratteristiche dei modelli di rilevazione dei fabbisogni adottati a livello regionale.

Il rapporto specifica come "*nel panorama manifatturiero nazionale, da sempre il comparto farmaceutico si contraddistingue per una preponderanza di imprese di medie e grandi dimensioni, risultando decisamente più strutturato rispetto alla media complessiva degli altri comparti manifatturieri. Alle imprese farmaceutiche con oltre 250 addetti si deve oltre l'82% del fatturato, una quota di gran lunga superiore rispetto a quella del totale della manifattura, che si attesta al 46,1%. Sommando alle grandi imprese le medie, la quota di fatturato realizzato dalle aziende con oltre 50 addetti raggiunge il 96,9%, contro il 71,4% del totale manifatturiero*". Insomma quote da leader.

Quota di fatturato per classe dimensionale in base al numero di dipendenti, Anni 2008, 2017, 2018



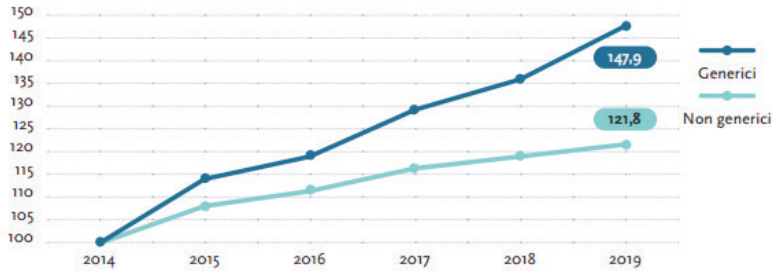
Fonte: Elaborazioni Nomisma su dati Istat

Le imprese di farmaci equivalenti sono un *atout* fondamentale per il sostegno al Paese: un aspetto sottolineato anche da Lucio Poma, Chief economist di Nomisma e coordinatore scientifico dello studio: "*In sei anni (dal 2014 al 2019) c'è stata una crescita costante e continua degli occupati con un aumento di 2mila addetti. E per ogni mille euro di produzione in Italia, le imprese di farmaci generici attivano*

1.900 euro di domanda aggiuntiva. Le 45 imprese considerate generano una domanda aggiuntiva di oltre 5 miliardi di euro ogni anno. Ogni occupato in Italia nelle imprese di farmaci generici genera 3 occupati aggiuntivi, generando un'occupazione aggiuntiva di 29.700 occupati".

I farmaci equivalenti, inoltre, in termini di produzione registrano sicuramente un *trend* in rialzo rispetto alle altre imprese farmaceutiche: dal 2014 al 2019 hanno conquistato un +147,9 rispetto al +121,8 dei non generici.

Imprese di farmaci generici e non generici – Trend Valore della produzione, Anno base 2014=100



Fonte: Elaborazioni Nomisma su dati AIDA Bureau Van Dijk

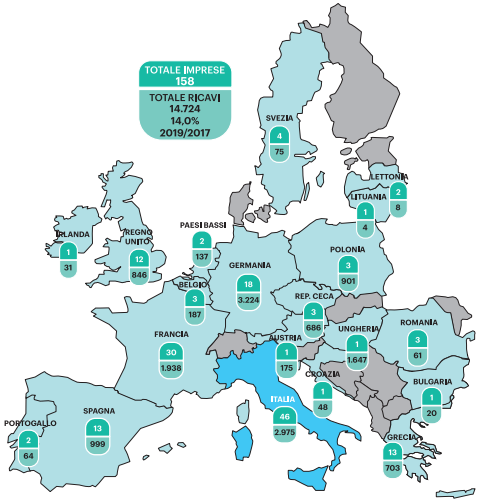
"Osservando l'andamento del volume d'affari delle imprese di farmaci generici si nota una crescita strutturale tra il 2014 e il 2019: i ricavi sono cresciuti in questo periodo temporale a un tasso medio annuo dell'8% (+47,9% complessivamente), attestandosi nel 2019 a oltre 4,3 miliardi di euro. Le imprese di farmaci non generici hanno invece sperimentato una crescita meno vigorosa (+21,8% nel periodo 2014-2019, +4,5% di media annuale) e in particolare negli ultimi due anni

analizzati (biennio 2018-2019) subiscono un rallentamento nel percorso di crescita del fatturato se comparato con l'accelerazione delle società di farmaci generici". D'altro canto "*il margine operativo lordo (EBITDA) registra una tendenza, rispetto ai ricavi, strutturalmente meno performante per le imprese di farmaci generici oscillando nel periodo 2014-2019 tra il 10,6% del 2019 (valore più basso di periodo) e l'11,3% (dato 2017). Le imprese che si occupano di farmaci non generici, invece, mostrano valori costantemente superiori, attestandosi al 15,1% nel 2019, segnalando una distanza di redditività che tende ad amplificarsi"*. Un ulteriore aspetto di interesse si può estrapolare analizzando la diversa struttura di costo delle imprese di farmaci generici sempre sulla base dell'incidenza dell'EBITDA rispetto ai ricavi. "*Le 40 imprese più performanti (con percentuali di marginalità superiori al 10%) presentano un peso delle materie prime sui costi totali di produzione decisamente più contenuto (45,9% vs 56,4%), un costo del personale sostanzialmente più elevato (18,1% vs 11,5%), un minor ricorso a servizi e lavorazioni esterne (22,6% vs 25,4%), ma soprattutto un più alto contributo di altri costi operativi (13,4% vs 6,6%) tra cui figurano ammortamenti, svalutazioni e spese per godimento di beni terzi. Queste aziende ad elevata marginalità investono maggiormente sulla professionalizzazione e la crescita del personale, prevedendo investimenti più ingenti e ricorsivi nel tempo*".

"*Il mercato dei farmaci generici mostra segnali di forte dinamismo all'interno dei confini europei, dove vengono prodotti circa il 75% dei medicinali equivalenti consumati a livello globale. Analizzando i dati di fatturato dei principali produttori europei, tra quelli pubblicamente disponibili nelle banche dati ufficiali, è possibile delineare un inquadramento generale che, seppur parziale, risulta indicativo delle dimensioni e delle caratteristiche strutturali del settore nei vari Paesi. I dati di 158 aziende distribuiti su 19 Paesi certificano la gran-*

de rilevanza dell'Europa nell'industria del farmaco, con un volume d'affari complessivo che supera i 14,7 miliardi di euro nel 2019, in crescita del 14% rispetto al 2017. Si confermano come maggiori Paesi produttori la Germania e l'Italia, dove trovano spazio aziende di tipologie diverse (aziende di grandissime dimensioni nel primo caso, più piccole e flessibili nel secondo, in linea con la diversa struttura industriale dei due Paesi) ma che sperimentano tassi di crescita simili. Seguono Francia e Spagna, con volumi più ridotti e tassi di crescita che sembrano stabilizzarsi".

Imprese manifatturiere di farmaci generici in Europa* – Ricavi (valori in milioni di euro), Anni 2017-2019



**Per l'Ungheria viene conteggiato l'intero fatturato di Gedeon Pharma non essendo reperibile la scorporazione*

Fonte: Elaborazioni Nomisma su dati Cribis

Come accennato, altro aspetto positivo del settore è rappresentato dall'*export*. "*In un contesto fuori dall'ordinario che ha visto – per il complesso della manifattura – una contrazione dei livelli dell'export*

pari al -10% sul 2019, il settore farmaceutico, insieme a quello alimentare, è stato l'unico a evidenziare una crescita (+3,8% rispetto al 2019) che lo ha confermato il sesto comparto per valore dell'export nazionale. Al 2020 le esportazioni del farmaceutico valgono 33,9 miliardi di euro; l'analisi in serie storica dal 2008 evidenzia una crescita costante, con un unico rallentamento segnato nel 2015. Nei 12 anni analizzati, il valore delle esportazioni farmaceutiche è quasi triplicato, con un tasso di crescita che raggiunge il 184%, contro un rialzo registrato dalle imprese manifatturiere che invece si ferma al +18%. L'incremento delle vendite oltre confine dei prodotti farmaceutici segnato nell'ultimo anno e la contemporanea contrazione delle esportazioni manifatturiere fanno sì che si verifichi in un solo anno un aumento di oltre un punto percentuale della quota dell'export del comparto farmaceutico su quello manifatturiero (che passa dal 7,1% nel 2019 all' 8,2% nel 2020)".

"*Il settore farmaceutico italiano si è presentato, all'alba dell'evento pandemico, con risultati che hanno restituito conferma di competitività e dinamismo industriale. Ciò non sorprende se si considera l'ingente mole di investimenti realizzati negli anni e la capacità di posizionarsi all'interno delle supply chain globali*".

Infine, uno sguardo all'impatto generato dal settore su economia e occupazione. "*I benefici generati del settore farmaceutico non si limitano a quelli originati in maniera diretta dalle imprese del comparto – sia in termini di produzione che di occupazione -, ma hanno un impatto che si riverbera su tutta la filiera, che a sua volta produce un effetto leva anche sulle imprese di altri settori economici. L'analisi di impatto è stata realizzata sia sul gruppo delle 199 officine medicinali autorizzate AIFA, che sul sottogruppo delle imprese associate ad Egualia, composto da 45 imprese. Rispetto al gruppo delle 199*

officine medicinali autorizzate AIFA, in termini di valore della produzione, l'impatto complessivo generato sull'economia nazionale da questo gruppo di imprese è pari a 71,6 miliardi di euro. Infatti, a fronte di un effetto diretto pari a 24,6 miliardi di euro, l'effetto generato in maniera indiretta sulle imprese della filiera risulta pari a 24,1 miliardi di euro, mentre quello indotto a 22,9 milioni di euro, per un' 'attivazione aggiuntiva' totale che sfiora i 47 milioni di euro. Le ricadute coinvolgono naturalmente anche il piano occupazionale, il cui beneficio a livello complessivo ammonta a un totale stimato di oltre 239mila posti di lavoro. Importanti risultati si rilevano anche per il sottogruppo delle 45 imprese associate ad Egualia: l'analisi evidenzia un impatto complessivo generato pari a circa 8,0 miliardi di euro per quanto concerne il valore della produzione, che coinvolge oltre 39mila occupati. Dal lato della produzione, a fronte di un effetto diretto della produzione pari a 2,7 miliardi, l'effetto indiretto generato arriva a 2,7 miliardi e quello indotto a 2,5 miliardi, per un effetto aggiuntivo pari a 5,2 miliardi di euro. Sul fronte occupazionale, le 45 imprese considerate - che occupano 9.642 dipendenti - generano un effetto indiretto sulla filiera del comparto di 13,7mila dipendenti e un effetto indotto di 16mila, per un impatto aggiuntivo stimato pari a quasi 30mila occupati".

Come accennato, le ombre non mancano perché, a conti fatti, gli scenari del mercato sono diventati sempre più foschi. Nel tempo la quota pubblica sulla farmaceutica territoriale si è ridotta ed è aumenta quella privata (dal 2011 al 2020 la prima si è ridotta del 7,6%, mentre quella privata è aumentata del 12,8%). È anche cresciuta la disponibilità di farmaci a un prezzo medio decrescente, a vantaggio dei cittadini. Ma l'incidenza dei generici è cresciuta più in volume che in valore. E su tutto incombe il rischio di una eccessiva riduzione della competizione nelle gare ospedaliere nel lungo perio-

do. Argomento questo che è stato al centro di un *focus* sviluppato dall'Osservatorio Nomisma che ha portato in primo piano anche la questione spinosa della stima dei fabbisogni che vede le Regioni italiane decisamente impreparate. Come riferisce lo studio, infatti, "*il tema del calcolo impreciso dei fabbisogni riguarda in media l'intero ambito nazionale. Nella maggior parte dei casi la stima viene effettuata sulla base dello storico degli anni precedenti, spesso ricostruito a partire da flussi informativi sui consumi poco strutturati a livello di rete*".

Il disallineamento rispetto agli ordinativi effettivamente avanzati si traduce in danni elevati per le imprese (costi organizzativi, di stoccaggio, riduzione della capacità di risposta rapida alla domanda ecc.), disincentivando ulteriormente la partecipazione alle gare da parte delle imprese, fenomeno reso già grave dalle gare basate sul solo ribasso di prezzo, che ad alcuni anni dalla scadenza del brevetto conducono a un progressivo assottigliamento della concorrenza (il numero di imprese che partecipano si riduce drasticamente, così come aumentano i lotti andati deserti).

Le soluzioni proposte: meno discrezionalità delle stazioni appaltanti, più uniformità dei procedimenti, sburocratizzazione e diminuzione degli oneri per le imprese.

Le strategie operative suggerite:

- creare un algoritmo previsionale a livello nazionale, utilizzabile e personalizzabile dalle diverse Regioni, in grado di sistematizzare i dati di consumo con i profili epidemiologici, attuali e prospettici, della popolazione;
- valutare congiuntamente fattori di prezzo assieme a elementi

qualitativi che aggiungano valore, misurabile, all'offerta in base alle categorie di farmaci (disponibilità di dosaggi, eventuali *device* per la somministrazione/trasporto, la disponibilità di più fonti di approvvigionamento, la maturità o meno della catena del valore del principio attivo, l'affidabilità del fornitore/rating d'impresa non discriminatorio);

- realizzare accordi quadro che permettano la compartecipazione di più imprese per l'aggiudicazione delle forniture, salvaguardando la presenza di più operatori sul mercato e mitigando i rischi di interruzione di approvvigionamento dei prodotti;
- prevedere l'obbligatorietà di riaprire il confronto competitivo tra le imprese all'ingresso del primo equivalente sul mercato (come accade sui biosimilari), invece di contrattare unicamente con l'*originator* allineamenti di prezzo ai livelli più bassi vigenti;
- limitare il carico di documenti necessario per partecipare alla gara, lasciando al solo vincitore l'onere di presentazione della documentazione completa;
- fissare un tetto minimo oltre il quale l'ente appaltante non può scendere nella richiesta di ordinativo effettivo all'impresa.

Un altro problema affrontato dal *report* è quello delle carenze di materie prime e i colli di bottiglia nelle catene del valore, che coinvolgono tutti i comparti produttivi. In particolare, grande attenzione è stata rivolta agli effetti delle delocalizzazioni finora percepite come un vantaggio sia in Italia che in Europa: dopo essersi impoverita per decenni delle lavorazioni primarie a basso valore aggiunto, lasciate ai Paesi emergenti, per concentrarsi sugli anelli finali, più ricchi di marginalità, l'UE è costretta a correre ai ripari a fronte di situazio-

ni limite di quasi scarsità. "*Il controllo delle nuove materie prime e delle produzioni primarie da parte dei Paesi asiatici è diventata ormai un'arma di competizione letale* – ha spiegato Lucio Poma -. *Per questo, uno degli obiettivi primari della nuova Pharmaceutical Strategy europea punta a diversificare le catene di produzione e di approvvigionamento, promuovendo gli investimenti produttivi all'interno dell'Unione*".

Quali soluzioni allora? Nel breve termine – sottolinea l'analisi Nomisma – le strategie sono principalmente due: moltiplicare le fonti di approvvigionamento – operazione difficile vista la concentrazione geografica dei fornitori nei Paesi asiatici – oppure – soluzione più radicale e strutturale – internalizzare alcune fasi della catena fino al raggiungimento di un livello accettabile di autosufficienza strategica. Ma c'è *reshoring* e *reshoring*. "*I prezzi dei principi attivi variano da pochi euro al chilo a migliaia di volte quel valore. Se il principio attivo ha un valore molto elevato sarà possibile produrlo, in regime di completa concorrenza, anche in Italia; per i principi attivi di scarso valore unitario il discorso è diverso* – ha spiegato ancora Poma -. *Le dimensioni minime efficienti sono enormi, come importante è l'asimmetria tra Asia e UE sui costi del lavoro. Senza aiuti di stato all'impresa o meccanismi di controllo della domanda, assieme a politiche di acquisto più sostenibili nel tempo, difficilmente potrà nascere una impresa di dimensioni tali da poter competere contro i colossi asiatici*".

Le soluzioni prospettate dallo studio rappresentano la sintesi di quanto emerso nelle interviste dirette a imprese con interessi e organizzazioni differenti: imprese di sola produzione, imprese distributrici e imprese con *business misto;* alcune di proprietà italiana, altre multinazionali con sede in Europa, Stati Uniti, India e Israele,

ma con siti produttivi o commerciali in Italia. "*Serve un'azione nazionale ed europea indifferibile e radicale* – argomenta Nomisma -. *Una proposta concreta è quella di estendere la durata del Temporary Framework sugli aiuti di Stato, concesso per la lotta alla pandemia, ben oltre l'attuale limite, per disporre di un lasso temporale adeguato all'implementazione di azioni strutturali di medio termine, estendendo anche le scadenze previste per il completamento dei progetti, prevedendo almeno 3-5 anni, periodo medio necessario per qualunque investimento nel settore, e rimuovendo il limite degli aiuti, oggi erogabili solo per i prodotti rilevanti per il Covid*". Ancora più impegnativa la "cura" necessaria per incentivare il *reshoring* per la produzione in Italia di principi attivi farmaceutici scaduti di brevetto: "*Per avviare un polo competitivo europeo bisogna agire sia sull'offerta che sulla domanda: servono aiuti diretti alle imprese, anche sotto forma di sovvenzione – in fase d'avvio – per colmare il gap tra costi di produzione e bassi prezzi internazionali* – spiega Nomisma – *e va orientata parte della domanda pubblica sui farmaci che utilizzano i principi attivi prodotti nell'UE. La carenza delle materie prime sarà il nodo fondamentale dei sistemi produttivi mondiali almeno per il prossimo quinquennio. E ogni mese che scorre espone le nostre linee produttive a un rischio crescente di fermo impianti*".

Capitolo II

I farmaci equivalenti e l'aspetto sociale,
i diritti dei consumatori/pazienti

A cura di Carla Mariotti, Senior Project Manager di Cittadinanzattiva

Nonostante negli ultimi anni la quota di mercato dei farmaci equivalenti sia progressivamente cresciuta, l'impiego in Italia non è paragonabile a quello di altri Paesi europei; in Germania e Regno Unito, ad esempio, i farmaci equivalenti sono divenuti da tempo una realtà consolidata e contribuiscono a mantenere in equilibrio la spesa sanitaria, rappresentando strumenti di cura in grado di liberare risorse economiche da investire in innovazione farmaceutica.

Nel nostro Paese il ridotto utilizzo dei farmaci equivalenti è imputabile a diverse cause: tra queste, pesano ancora i pregiudizi culturali, complicati da percezioni distorte e da perplessità, prive di qualsiasi riscontro scientifico.

Senza dubbio, l'infelice traduzione di "Generic Medicinal Product"[1] in "farmaco generico" ha contribuito a far nascere nei cittadini convinzioni sbagliate quali se il farmaco generico costa meno, allora è di qualità inferiore o inefficace, fino ad arrivare a vere e proprie leggende metropolitane secondo cui il farmaco generico possiede il 20% in meno di principio attivo.

Dal 2016, proprio per sfatare i "falsi miti" su tali opzioni terapeutiche, Cittadinanzattiva con il contributo non condizionato di Egualia, ha promosso "IoEquivalgo", campagna di comunicazione centrata sul far conoscere i farmaci equivalenti e sull'informare correttamente i cittadini, fornendo loro un'opportunità di scelta consapevole (Box 1).

IoEquivalgo non è "un'opera di convincimento" volta all'utilizzo del farmaco equivalente, piuttosto un imponente tentativo di operare all'interno di una più ampia cornice strategica di *empowerment*, *health literacy* e di contrasto delle disuguaglianze.

---

[1] Cfr. Direttiva 2001/83/CE del Parlamento Europeo.

I materiali di comunicazione delle quattro edizioni, molti dei quali in formato digitale, hanno consegnato ai cittadini informazioni sulle quali riflettere e stimoli per rivolgersi, in caso di dubbio, al proprio Medico di Medicina Generale e al farmacista. I professionisti sanitari sono il fulcro del processo di cura del paziente e, attraverso una corretta comunicazione sul farmaco equivalente, possono aiutare a prendere la scelta finale, contribuendo, tra l'altro, ad aumentare l'aderenza alle terapie.

Box 1 – IoEquivalgo: l'alleanza tra cittadini e professionisti sanitari

Cittadinanzattiva, insieme a medici, farmacisti, volontari di associazioni di pazienti, con il patrocinio di AIFA e il *contributo non condizionato* di Egualia, attraverso IoEquivalgo, si è posta l'obiettivo di **modificare gli atteggiamenti di chiusura nei confronti degli equivalenti**, stimolare comportamenti appropriati, attivando processi decisionali condivisi, tra cittadini e professionisti sanitari.

Grazie anche alla campagna, **molti pazienti chiedono** al proprio medico o al farmacista di fiducia chiarimenti sugli equivalenti; altri hanno scaricato la **APP IoEquivalgo** e iniziato a prendere confidenza su quanti sono gli equivalenti disponibili; altri ancora si sono meravigliati nello scoprire che esistono sciroppi, formulazioni granulari o compresse lisce e dunque facilmente deglutibili, proprio come quelle di marca. Altri ancora, dopo aver richiesto un consiglio al proprio medico e dopo che il farmacista ha chiesto loro se preferissero l'equivalente o il farmaco di marca, hanno optato liberamente per il primo.

Fonte: Cittadinanzattiva, IoEquivalgo, 2016-2020

Nel tempo IoEquivalgo ha necessitato di un approfondimento nei contenuti: non era più sufficiente affermare che "farmaco equi-

valente" e "farmaco generico" sono sinonimi, che l'equivalente possiede la stessa quantità di principio attivo, la stessa efficacia e medesima sicurezza del suo omologo di marca, che i cittadini, preferendo l'equivalente, possono risparmiare.

L'urgenza è stata, dunque, quella di spiegare perché costassero meno e come venissero prodotti, affrontando due concetti basilari: quello di brevetto scaduto e di produzione del farmaco equivalente[2].

BREVETTO SCADUTO E NORME DI BUONA FABBRICAZIONE (GMP). Mai come in tempi di pandemia da Covid-19 la questione del brevetto di un farmaco (*nel caso specifico brevetti sui vaccini Covid-19*) è stata oggetto di tanta attenzione.

La possibilità di produrre un farmaco equivalente dipende dal brevetto scaduto: in pratica, quando un'azienda produce un "nuovo farmaco" si riserva i diritti di esclusività. Detenendone il brevetto, è l'unica a poter "fabbricare e commercializzare" quello specifico farmaco per un determinato periodo di tempo e a deciderne il prezzo. Il monopolio della vendita del prodotto dura per alcuni anni e serve sostanzialmente alle aziende produttrici per *recuperare gli investimenti economici sostenuti*.

Una volta terminato il periodo di esclusività (*la durata del brevetto può variare tra i 10 e 15 anni*), altre aziende farmaceutiche possono produrre l'equivalente, vale a dire, il farmaco costituito dallo stesso principio attivo del "medicinale originatore" e che per legge sarà venduto a un prezzo inferiore.

---

[2] Cfr. IoEquivalgo Scuola in https://www.cittadinanzattiva.it/progetti-e-campagne/salute/12942-ioequivalgo-scuola.html - ultimo accesso in data 2 agosto 2021.

La scadenza del brevetto spiega, quindi, perché i farmaci equivalenti costano meno: chi deteneva il brevetto è riuscito verosimilmente a "coprire" i costi di ricerca e sviluppo (R&D) affrontati all'inizio; inoltre, costano meno perché non sono richiesti ulteriori studi clinici, dato che le informazioni sulla qualità, efficacia e sicurezza, sono già conosciute[3].

Per incoraggiare l'uso degli equivalenti, è stato utile anche spiegare ai cittadini che la produzione dei farmaci di marca e quella dei farmaci equivalenti segue le medesime norme: con GMP, abbreviazione di *Good Manufacturing Practices*, si intendono le cosiddette *Norme di Buona Fabbricazione*, ovvero *l'insieme delle regole che i produttori di farmaci devono rispettare al fine di garantire "qualità" a ogni medicinale*. In Italia, la conformità alle GMP dei siti produttivi è certificata dall'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) la quale, mediante ispezioni routinarie, verifica l'attuazione dei requisiti normativi.

Il processo produttivo industriale di un farmaco è costituito da molteplici e complesse fasi, mediante le quali, a partire da materie prime e materiali di confezionamento, si arriva ad avere un prodotto pronto al rilascio sul mercato. All'interno di tale processo, i farmaci equivalenti, al pari di quelli di marca, sono, ad esempio, sottoposti agli stessi "controlli di qualità"[4]; per tutti i farmaci, durante la fase di produzione, si avvia un monitoraggio del processo produttivo al fine di agevolare le fasi investigative atte a individuare cause di alterazioni, più difficilmente visibili, in fase di analisi del prodotto finito.

---

[3] Il farmaco equivalente possiede quindi un profilo rischio/beneficio più definito di qualsiasi altro nuovo farmaco e, pertanto, può essere commercializzato con le medesime indicazioni terapeutiche del farmaco di marca.

[4] Cfr. In-Process Controll (IPC)

Le aziende produttrici di farmaci sono, quindi, in grado di fabbricare medicinali con un alto profilo qualitativo, in conformità ai più elevati standard di riferimento e in strutture altamente tecnologiche, contribuendo alla tutela della salute pubblica.

Si pensi che cinque dei dieci maggiori produttori di equivalenti sono aziende che producono farmaci di marca e spesso nel medesimo stabilimento sono prodotti anche i farmaci equivalenti.

RICETTA ELETTRONICA E LIBERA SCELTA DEL CITTADINO: SCENARI POSSIBILI.

La libera (e consapevole) scelta del farmaco equivalente da parte del cittadino si esprime, di fatto, in un "luogo fisico" quale la farmacia (Box 2). Ad eccezione dei casi in cui nella ricetta è indicata la dicitura "non sostituibile", il cittadino può decidere di preferire il farmaco equivalente a quello di marca, senza pagare alcuna differenza di prezzo.

Box 2 - L'obbligo di indicare sulla ricetta il principio attivo

Da dicembre 2012 è obbligatoria nella ricetta l'indicazione, da parte del medico, del principio attivo del medicinale. Il medico, quindi, sulla ricetta NON può più riportare il nome del farmaco ("*brand*") ma deve inserire il nome del "principio attivo".

Esulano da tale obbligo tutti quei casi in cui il paziente è già in trattamento con uno specifico farmaco o se per il trattamento non sono disponibili (non esistono) medicinali equivalenti.

Premesso ciò, in farmacia potrebbero verificarsi i seguenti casi:

- **LA RICETTA CONTIENE L'INDICAZIONE DEL SOLO PRINCIPIO ATTIVO:** il farmacista consegnerà alla persona un farmaco equi-

valente, salva diversa richiesta da parte del cittadino di avere comunque il farmaco "*brand*". Se la persona deciderà di acquistare il farmaco "*brand*", sarà tenuta a pagare la differenza di prezzo (non prevista invece per gli equivalenti);

- **LA RICETTA CONTIENE, OLTRE ALLA DENOMINAZIONE DI UN MEDICINALE SPECIFICO, LA CLAUSOLA DI NON SOSTITUIBILITÀ** apposta dal medico: il farmacista non può sostituire il farmaco e consegnerà alla persona quello specificamente indicato nella ricetta. Il cittadino, anche in questo caso, sarà tenuto a pagare la differenza di prezzo;
- **LA RICETTA CONTIENE SIA L'INDICAZIONE DEL PRINCIPIO ATTIVO CHE LA DENOMINAZIONE DI UNO SPECIFICO MEDICINALE:** il farmacista, qualora nella ricetta non risulti l'indicazione di non sostituibilità apposta dal medico, è tenuto a fornire il medicinale prescritto quando nessun medicinale equivalente ha il prezzo più basso; in caso di esistenza in commercio di medicinali a minor prezzo rispetto a quello prescritto, il farmacista deve fornire il medicinale avente il prezzo più basso, fatta salva la richiesta da parte della persona di ricevere il farmaco indicato dal medico, previo pagamento della differenza di prezzo.

Fonte: Cittadinanzattiva, IoEquivalgo Scuola, "*Guida per i Docenti*", 2020

L'applicazione della ricetta elettronica, in piena emergenza sanitaria, ha consentito ai cittadini di ottenere dal proprio medico di famiglia[5], attraverso strumenti elettronici basilari (es. e-mail, SMS), una prescrizione "virtuale", contenente il *Numero di Ricetta Elettronica (NRE)*.

[5] O da un qualsiasi altro medico dipendente del SSN o convenzionato con esso.

La rapida implementazione di una soluzione *e-health* già prevista dal 2012 ha contribuito a garantire i bisogni di cura dei pazienti; tuttavia, come la ricetta elettronica possa impattare sulla libera scelta del cittadino non è ancora ad oggi del tutto chiaro.

Ci sono alcuni aspetti che, se non smentiti da evidenze empiriche di cui ad oggi ancora non si dispone, potrebbero in futuro condizionare l'uso degli equivalenti, con buona pace delle campagne di sensibilizzazione avviate: "IoEquivalgo" compresa.

Come si è detto all'inizio, la scelta consapevole coinvolge almeno tre soggetti: il medico prescrittore, il farmacista e il paziente. Con la ricetta elettronica il cittadino è ricorso meno allo studio medico e, pertanto, con la perdita di un "saldo processo prescrittivo" basato sulla relazione diretta tra medico e paziente, nulla può escludere che si siano ridotte molte di quelle occasioni durante le quali il paziente riceveva informazioni o scioglieva eventuali dubbi sui farmaci equivalenti. A fronte di ciò, il peggiore scenario ipotizzabile sugli equivalenti è quello di un ritorno ad atteggiamenti caratterizzati da *timori infondati, scetticismo o diffidenza*, nonostante i tanti sforzi di educare il paziente verso un sapere scientificamente corretto.

Inoltre, con l'avvento della ricetta elettronica affiorano dubbi rispetto all'aderenza alle terapie: da una ricetta con scritto il nome del principio attivo, il paziente è passato all'improvviso a un promemoria con un codice (NRE) che poco dice su cosa stia assumendo e poco lo stimola ad informarsi.

Se nell'ultimo anno e mezzo il flusso dei pazienti nelle sale di attesa degli studi medici si è ridotto, quello nelle farmacie è notevolmente aumentato. In questo luogo il cittadino ha mantenuto un rapporto diretto con il professionista sanitario; a cambiare, per necessità (es.

r*estare il minimo indispensabile all'interno di un luogo chiuso*), è stata la gestione del tempo. Molto probabilmente la domanda "*vuole l'equivalente o il farmaco di marca?*" non è mai venuta meno ma è possibile sia mancata una "reciproca proattività" tra cittadino e farmacista che, generalmente mediante il dialogo, contribuisce a far approfondire le informazioni sui farmaci equivalenti.

Infine, proprio allo scopo di azzerare i possibili scenari di un ritorno a un consumo minimo di equivalenti, sarebbe consigliabile indagare se e quanto l'introduzione della consegna a domicilio dei farmaci sia significativa in termini di garanzia da parte del cittadino di continuare a esercitare il diritto alla libera scelta. La consegna a domicilio è una nuova strategia di prossimità delle cure che ha nei pazienti un impatto positivo (es. *riduzione degli spostamenti, accesso tempestivo alla terapia*) ma proprio in virtù di un processo "snello", ove il paziente non incontra più il farmacista, viene da chiedersi che fine farà la frase "*vuole l'equivalente o il farmaco di marca?*" e quanti saranno i farmaci equivalenti consegnati a domicilio.

Capitolo III

I farmaci equivalenti e la gestione di una scelta.
Il ruolo di medico e farmacista

Maggiore equilibrio e conoscenza: i risultati di una *survery* di Elma Research

I farmaci equivalenti come vengono raccontati e consigliati da medici e farmacisti all'utente finale? E il paziente quanto recepisce di tutto questo? Una ricerca realizzata da Elma Research pone al centro queste problematiche con l'obiettivo di studiare i termini più efficaci e consapevoli per una comunicazione corretta e consapevole. L'indagine è stata strutturata in due parti: la prima, di carattere qualitativo, con una serie di trios[1] con Medici di Medicina Generale, farmacisti e pazienti e una successiva analisi semiotica; la seconda, di natura quantitativa, prevedeva interviste online, attraverso la compilazione di un questionario semi-strutturato, a *healthcare consumer* di età superiore a 25 anni.

1. Indagine qualitativa

L'identità percepita del farmaco equivalente parte da una definizione condivisa: "*un farmaco simile o uguale al farmaco di marca (anche chiamato branded/originator/originale dai professionisti) con un costo inferiore*". I farmaci equivalenti sono ormai entrati nell'esperienza di tutti, pertanto non vi sono ostacoli di comprensione. Dall'altro canto, però, c'è da sottolineare come nell'uso comune il termine «*farmaco generico*» sia ancora molto diffuso, se non addirittura maggioritario, tra i cittadini, così come le parole «*brevetto*», «*eccipienti*», e «*principio attivo*», siano utilizzate con scarsa consapevolezza e cognizione di causa.

[1] Interviste che coinvolgono 3 partecipanti. Questa metodologia di ricerca unisce i vantaggi dell'intervista individuale in profondità (massimo approfondimento e ricostruzione puntuale degli atteggiamenti individuali) con quelli dell'interazione tra gli intervistati (elemento fondamentale per stimolare un confronto dialettico di idee e ricreare la dinamica del *Focus Group*)

1.1 Gli equivalenti secondo Medici di Medicina Generale e farmacisti

Dalla ricerca si sono ovviamente riscontrate delle differenze se a parlare di "equivalenti" sono i farmacisti e i Medici di Medicina Generale favorevoli all'uso e alla prescrizione del farmaco generico rispetto a quelli non del tutto convinti.

Per i primi, i farmaci equivalenti sono uguali agli *originator*, in particolare in termini di efficacia e sicurezza. Le differenze riscontrate non sono percepite come tali ma come caratteristiche intrinseche del farmaco: caratteristiche e peculiarità che hanno consentito agli equivalenti di acquisire una propria identità autonoma.

I secondi, invece, percepiscono i farmaci equivalenti come medicinali "simili" agli *originator*, copie non identiche e prive di identità in sé. Per loro il *focus* è sulle differenze rispetto ai *branded*: dagli eccipienti che potrebbero causare differenze di assorbimento e azione, al *packaging* che potrebbe creare confusione in coloro che passano dall'*originator* all'equivalente; per alcuni medici, in particolare, è la variabilità della quantità di principio attivo l'elemento che influenza negativamente la loro percezione del farmaco equivalente per la confusione che potrebbe determinare nei pazienti.

1.2 Gli equivalenti secondo i cittadini

I cittadini dal canto loro come si comportano? In assenza di conoscenze specifiche, si costruiscono un'opinione in base alle informazioni fornite in fase di prescrizione/suggerimento da parte di Medici di Medicina Generale/farmacisti che non vengono messe in discussione se non al verificarsi di un possibile evento avverso. Qualora dichiarino una differenza tra *originator* ed equivalente, non è riscontrata una convergenza sugli elementi differenzianti: per alcuni è la

quantità di principio attivo a fare la differenza, per altri la sua qualità, per altri ancora la molecola o gli eccipienti (di cui la conoscenza sul loro ruolo è scarsa o nulla).

1.3 Analisi semiotica

Interessante i risultati emersi da un'analisi semiotica che ha evidenziato ambiguità semantiche del lessico utilizzato per definire i farmaci equivalenti. Prendiamo, per esempio, in considerazione il termine "equivalente":

- nella considerazione generale, il vocabolo identifica un farmaco che ha lo stesso valore di un altro, pur avendo un costo economico più basso. Un giudizio legato al fatto che siamo immersi in una cultura in cui il denaro è il metro universale per dare "valore" alle cose. Ciò crea un cortocircuito semantico.
- Si usa il termine "equivalenza" quando due o più elementi sono di natura diversa, altrimenti si parlerebbe di "uguaglianza". Anche in questo caso si innesca un cortocircuito semantico: nel voler sottolineare un uguale valore fra due farmaci, ne evoca invece la differenza.
- Affermare che i farmaci *unbranded* sono «equivalenti a» richiama implicitamente l'immagine appiattita di una categoria di farmaci uguali fra loro: da qui la necessità espressa da Medici di Medicina Generale e farmacisti di ritrovare le specificità all'interno della classe degli equivalenti.

Da queste considerazioni emerge come il termine "equivalenza" non sia sufficiente per esaurire da solo il racconto di questa classe di farmaci ma che sia necessario aggiungere altre cornici semantiche per sostenere la narrazione degli equivalenti di fronte ai Medici di Medicina Generale e farmacisti più diffidenti.

1.4 Motivazioni che presiedono alla propensione o resistenza nei confronti degli equivalenti

Per i Medici di Medicina Generale propensi alla prescrizione del farmaco equivalente, le motivazioni sono riconducibili ai seguenti assunti:

- eseguono le indicazioni fornite da SSN;
- identificano marche affidabili, di qualità, sulla base della loro esperienza personale che li rassicura circa l'aderenza terapeutica;
- valorizzano gli equivalenti come farmaci nuovi e migliorativi;
- necessità economica del proprio assistito.

Tra le barriere che, invece, ne ostacolano la prescrizione da parte dei Medici di Medicina generale, troviamo:

- i medici lamentano di non sentirsi direttamente coinvolti dalle aziende farmaceutiche, il cui *focus* primario sembra essere principalmente il farmacista;
- l'eccessiva variabilità fra i farmaci e le proposte degli equivalenti, non sempre comparabili fra loro, possono compromettere l'efficacia e l'aderenza alla terapia;
- difficoltà a spiegare al cittadino le ragioni del consiglio dell'equivalente: la leva economica non è considerata una valida motivazione per la scelta;
- timore di perdere il controllo della terapia anche a causa del possibile *switch* fra farmaci generici effettuato in farmacia;
- "pretesa di neutralità": il Medico di Medicina Generale preferi-

sce prescrivere la molecola, demandando al paziente/farmacista la scelta della marca/equivalente.

Interessante vedere anche le valutazioni che portano i farmacisti a una propensione o meno alla raccomandazione dei farmaci equivalenti, fermo restando che per legge sono tenuti a chiedere al paziente di scegliere tra il farmaco indicato nella ricetta medica e quello che a mercato costa meno; in linea generale, la loro tendenza è quella di proporre sempre l'equivalente, riservando una maggiore cautela nei casi di *switch* per patologie importanti o multiterapie e pazienti anziani.

I farmacisti più proattivi si sentono protagonisti nella relazione con il paziente nell'accelerare lo *shift* culturale verso gli equivalenti, in particolare dopo l'esperienza della pandemia, durante la quale hanno ricoperto il ruolo di fondamentale presidio sanitario sul territorio. Inoltre, hanno consapevolezza dell'importanza di fare gioco di squadra con gli altri attori del sistema salute (MMG, ospedale, aziende produttrici). E riconoscono la qualità di alcuni *brand* equivalenti, così come il vantaggio economico per il paziente.

Tra le motivazioni dei farmacisti meno propensi, la *survey* ha evidenziato – oltre all'indicazione di non sostituibilità dell'*originator* sulla ricetta - la resistenza spesso psicologica del paziente, i timori legati a una minore efficacia del medicinale e la paura di eventuali ripercussioni date dallo *switch*, se non concordato con il Medico di Medicina Generale.

Infine, per quanto riguarda i pazienti, quelli propensi all'assunzione dei farmaci equivalenti hanno fiducia nel medico o farmacista che li propone, valutano il maggior risparmio economico e hanno una percezione di uguale efficacia del prodotto.

Maggiori ostacoli all'assunzione si riscontrano nel caso di eventi avversi pregressi o di *switch* in terapie importanti, oppure – soprattutto in una fascia d'età più adulta – in una sorta di attaccamento culturale al *brand*.

Un risultato interessante riguarda i pazienti che hanno iniziato un nuovo percorso di cura con un farmaco equivalente in presenza di una patologia grave: in questo caso, l'equivalente viene considerato IL farmaco di riferimento, alla stregua di un prodotto *brand* a tutti gli effetti.

1.5 Il valore della comunicazione

In conclusione, come viene 'raccontato' il farmaco equivalente ai pazienti/clienti? Si potrebbe sintetizzare in questo modo:

- i Medici di Medicina Generale adottano un approccio più pratico. Solo a fronte di una richiesta diretta da parte del paziente, forniscono risposte, stressando il concetto "uguaglianza/similitudine" rispetto all'*originator*. Nel caso in cui venga proposto lo *switch* dal *brand* all'equivalente, la loro attenzione è focalizzata maggiormente sulla pratica clinica - come, per esempio, monitoraggi più stretti per valutare l'andamento della terapia – piuttosto che sulla necessità di colmare il *gap* informativo dell'assistito;

- i farmacisti tendono a prestare maggiore attenzione alle domande del cliente. Il *frame* di riferimento è sempre quello del rapporto somiglianza/uguaglianza tra l'equivalente e il corrispettivo *originator*, concentrando il racconto su quello che c'è «dentro» il farmaco.

Quello che manca sembra essere, quindi, una maggiore valorizzazione e promozione dell'equivalente attraverso una modifica del paradigma comunicativo.

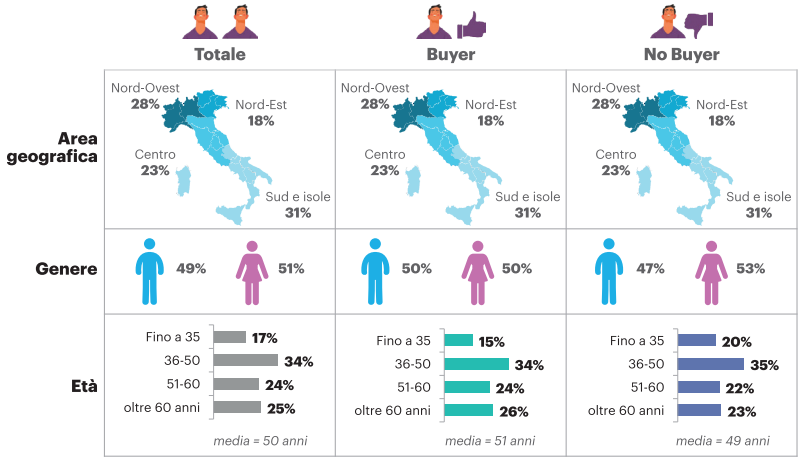
2. Indagine quantitativa

La seconda indagine, di tipo quantitativo, si è posta come obiettivo quello di comprendere come vengono percepiti i farmaci equivalenti dai pazienti/consumatori, andando ad analizzare gli ostacoli ma anche le leve al loro utilizzo.

La prima domanda da porsi è: chi sono gli acquirenti dei farmaci equivalenti e chi li rifiuta[2]? Un primo aspetto importante che si evince dalla *survey* è che i due profili non sono strettamente legati a variabili socio-demografiche, alla capacità di spesa e allo stile di vita: analizzando, infatti, le risposte, emerge come l'età, la provenienza geografica o il titolo di studio non paiono differenziare l'una dall'altra scelta.

Caratteristiche del campione

Figura 1



[2] Nella *survey* si parla di *buyer* (chi ha raccontato un'esperienza di acquisto di un farmaco equivalente) e non *buyer* (chi non ha accettato una proposta di farmaco equivalente)

Figura 2

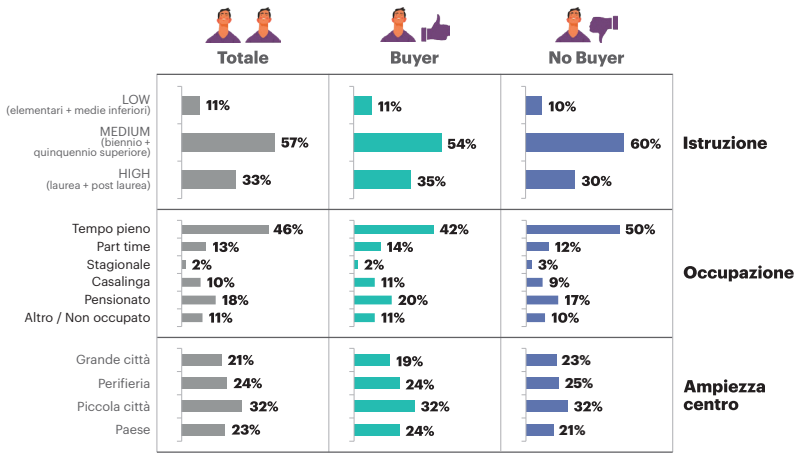
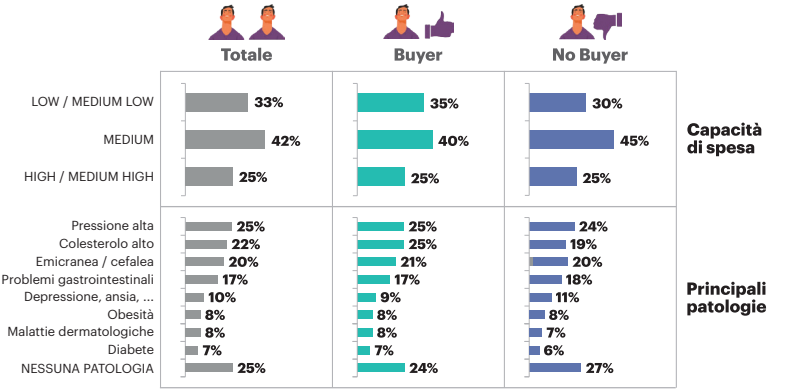


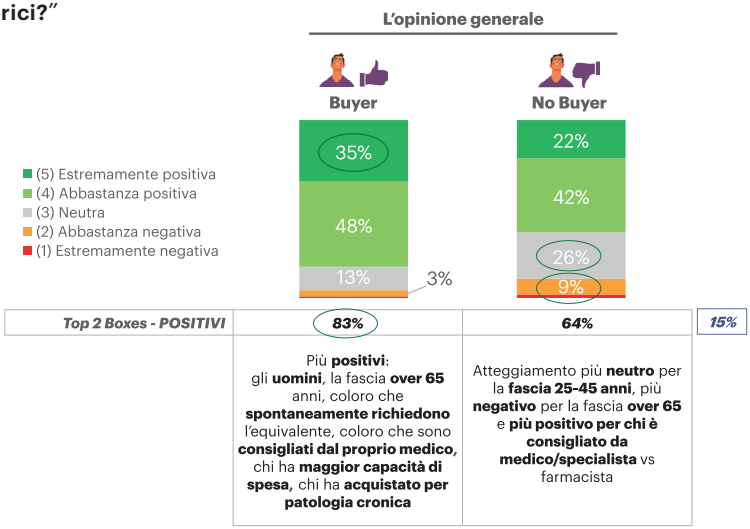
Figura 3



2.1. Consumatori e farmaci equivalenti, valutazioni e scelte

Un aspetto interessante emerso dalla ricerca è che, sebbene coloro che acquistano farmaci equivalenti (*buyer*) siano decisamente più favorevoli nei loro confronti, anche tra i non acquirenti (no *buyer*), ben 1 su 5 esprime comunque una valutazione molto positiva.

Figura 4 – "In generale, qual è la sua opinione sui farmaci equivalenti/generici?"

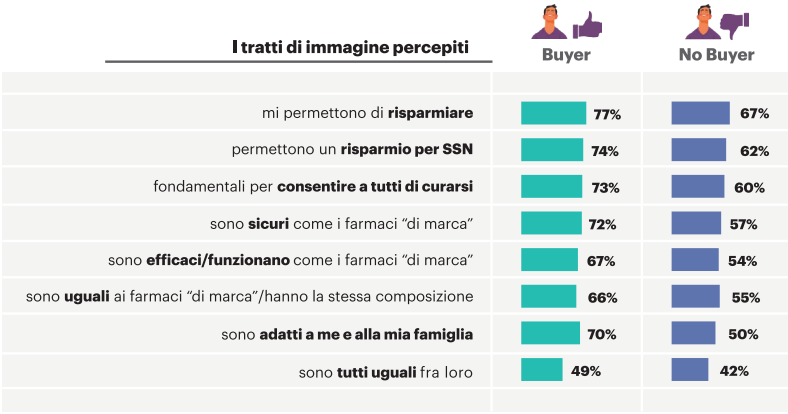


Se dovessimo delineare l'*identikit* dell'acquirente più convinto, potremo dire che si tratta di: uomo *over* 65 anni, che spontaneamente richiede l'equivalente oppure perché consigliato dal proprio medico di famiglia, con una maggiore capacità di spesa oppure in presenza di una patologia cronica.

Il vantaggio economico – sia personale che per il Servizio Sanitario Nazionale – è un aspetto condiviso da entrambi i *target*, così come anche il tema della sicurezza ed efficacia. Un altro aspetto

che emerge dalla *survey* è che gli acquirenti pongano una certa attenzione alla marca di generico in quanto percepiscono differenze tra i diversi farmaci equivalenti presenti sul mercato: da ciò ne consegue che spesso il fatto di non riuscire a trovare in farmacia lo stesso equivalente può rappresentare una barriera che ne ostacola l'acquisto.

Figura 5 – "Quanto è d'accordo con le seguenti affermazioni riguardo ai farmaci equivalenti/generici"



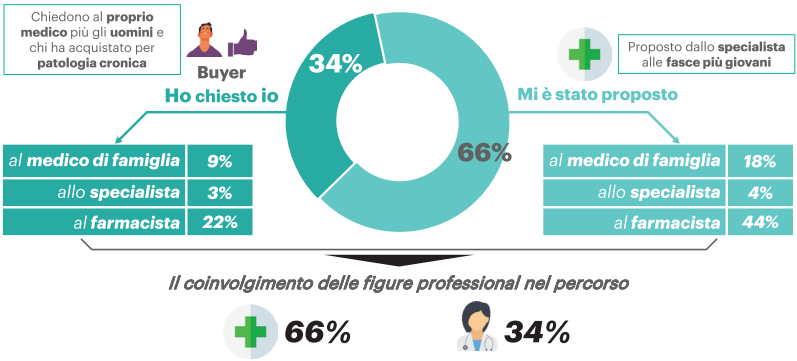
Un'informazione chiara e convincente resta un pilastro fondamentale per arrivare a una scelta consapevole del farmaco equivalente. Già, ma da chi dipende una buona comunicazione? Sicuramente le figure professionali, in *primis* il medico di famiglia e il farmacista, restano le fonti preferibili e più affidabili, sia per gli acquirenti che per i no *buyer*. Anche il materiale informativo presente in farmacia, campagne ministeriali e siti di informazione sono canali abitualmente utilizzati da entrambi i *target*, senza dimenticare il passaparola, una fonte da non sottovalutare.

2.2. Il purchase journey - buyer

Ma qual è il percorso che porta il paziente/consumatore ad accettare il farmaco equivalente? Come recepisce le informazioni fornite dai Medici di Medicina Generale e dai farmacisti?

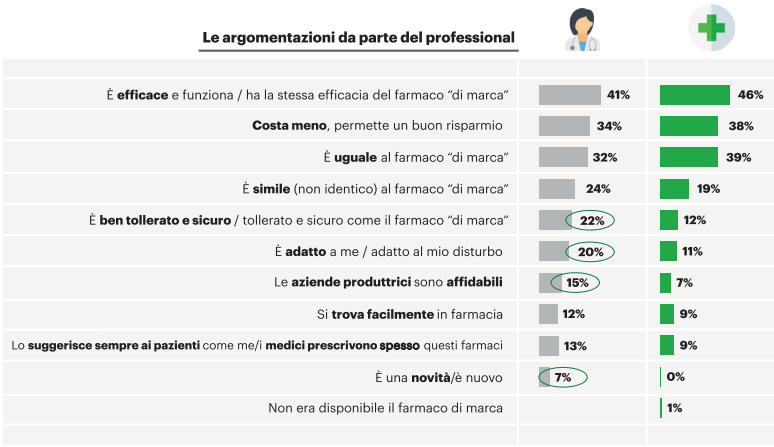
Dalla ricerca emerge che 1 acquirente su 3 chiede spontaneamente l'equivalente ma nel 66% dei casi viene proposto da una figura professionale, *in primis* il farmacista (44%), seguito dal MMG (18%) e dallo specialista (4%).

Figura 6 – "Come è arrivato ad utilizzare un farmaco equivalente/generico?"



Le argomentazioni portate avanti in maniera trasversale dai professionisti della salute a supporto dei farmaci equivalenti si concentrano soprattutto sui temi dell'efficacia, del risparmio economico e dell'uguaglianza con il *brand*. Per il Medico di Medicina Generale e lo specialista altre leve importanti sono la tollerabilità/sicurezza e l'affidabilità delle aziende produttrici.

Figura 7 – "Cosa le ha detto il medico/farmacista quando le ha proposta il farmaco equivalente/generico?"



Dal punto di vista del paziente/consumatore, il risparmio economico, la fiducia nei confronti del medico e farmacista e il ruolo di *endorser* che le figure professionali rivestono sono le principali ragioni che lo spinge ad accettare l'utilizzo dell'equivalente.

Figura 8 – "Quali sono le ragioni per cui lei ha deciso di accettare di utilizzare un farmaco equivalente/generico?"

Cosa ha convinto l'acquirente – top trigger	TOTALE	Proposto da medico/ specialista	Proposto da farmacista
Per risparmiare	**41%**	33%	46%
Ho seguito il consiglio del medico/farmacista di cui mi fido	**32%**	33%	32%
Me ne aveva parlato bene il farmacista	**26%**	15%	31%
Avevo usato il farmaco equivalente per altro e mi ero trovato/a bene	**18%**	11%	21%
Me ne aveva parlato bene il medico di famiglia	**18%**	32%	11%
Avevo difficoltà a trovare il farmaco "di marca" in farmacia	**11%**	13%	11%
Passaparola/utilizzo positivo da parte di familiari o amici	**8%**	8%	7%
Me ne aveva parlato bene il medico specialista	**6%**	9%	5%
Avevo visto/sentito pubblicità/campagne	**4%**	7%	2%

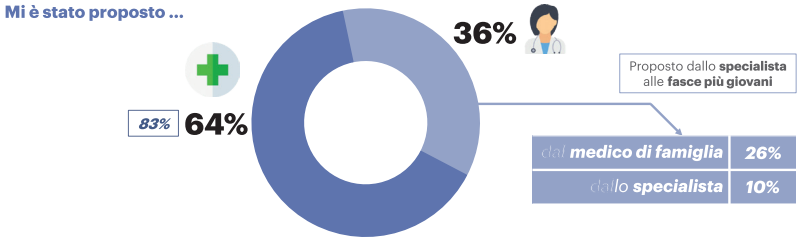
Saving · Trust · Experience · Market Factor · Communication

2.3. Il purchase journey - no buyer

Qual è il percorso che, al contrario, porta il paziente/consumatore a non accettare il farmaco equivalente?

Come per il *target buyer*, anche presso chi decide di rifiutare l'equivalente il farmacista riveste un ruolo chiave nella proposizione del farmaco.

Figura 9 – "Chi negli ultimi 6 mesi le ha fatto la proposta, che lei non ha accettato, di utilizzare un farmaco equivalente?"



Le principali argomentazioni sostenute dai professionisti quando propongono l'equivalente ai no *buyer* sono simili a quelle che la *survey* evidenzia per gli acquirenti, ovvero efficacia, uguaglianza al *brand* e risparmio economico.

Figura 10 – "Cosa le ha detto il medico/farmacista quando le ha proposta il farmaco equivalente/generico?"

Le argomentazioni da parte del professional		
È **efficace** e funziona / ha la stessa efficacia del farmaco "di marca"	26%	32%
È **uguale** al farmaco "di marca"	26%	32%
Costa meno, permette un buon risparmio	20%	36%
È **ben tollerato e sicuro** / tollerato e sicuro come il farmaco "di marca"	19%	13%
È **simile** (non identico) al farmaco "di marca"	18%	23%
Si **trova facilmente** in farmacia	14%	9%
È una **novità**/è nuovo	14%	8%
È **adatto** a me / adatto al mio disturbo	13%	6%
Le **aziende produttrici** sono **affidabili**	12%	6%
Lo **suggerisce sempre ai pazienti** come me/i **medici prescrivono spesso** questi farmaci	10%	7%

Tra i principali ostacoli all'acquisto, la ricerca evidenzia la "fedeltà" del consumatore nei confronti del *brand* e i dubbi in merito all'uguale efficacia del farmaco equivalente. Gli intervistati lamentano anche la scarsa informazione, che potrebbe aiutare nella scelta, e il timore di non riuscire a trovare sempre lo stesso equivalente.

Figura 11 – "Quali sono le ragioni per cui lei ha deciso di accettare di utilizzare un farmaco equivalente/generico?"

Le barriere : cosa non ha convinto l'acquirente	TOTALE	Proposto da medico/ specialista	Proposto da farmacista	
Perché utilizzo sempre il farmaco "di marca"/ ho la mia marca abituale	22%	15%	25%	38%
Non è del tutto uguale al farmaco "di marca"	21%	19%	22%	45%
Non sono abbastanza informato / non ho ricevuto sufficienti informazioni	16%	14%	17%	
Temo di non trovare sempre lo stesso farmaco equivalente	16%	15%	16%	
Avevo provato i farmaci equivalenti in passato e non mi sono trovato bene	11%	10%	11%	20%
Temo di non trovarlo in farmacia	11%	15%	8%	
Non credo sia efficace / ugualmente efficace	10%	10%	10%	23%
Si rischia di fare confusione (scatola diversa, compressa diversa, ...)	10%	12%	8%	
Il mio medico non è d'accordo	8%	4%	11%	

Loyalty · Comparison · Knowledge · Market Factor · Experience · Communication

3. Key takeout

La ricerca ci aiuta a individuare alcune importanti direttrici su cui poter indirizzare le future attività e comunicazioni:

1. uscire dalla logica del confronto uguaglianza/differenza tra originatore/equivalente, spesso penalizzante per l'equivalente;

2. lavorare sul racconto del prodotto, costruendo un valore simbolico autonomo, focalizzando, per esempio, la comunicazione sul concetto di "equipotenza" per fugare i dubbi sulla minore efficacia;

3. costruire *storytelling* "di marca" da parte delle singole aziende di equivalenti per creare una differenziazione interna alla categoria in quanto la percezione, soprattutto da parte dei Medici di Medicina Generale e dei farmacisti, è che "*gli equivalenti non sono tutti uguali fra loro*".

Capitolo IV

Farmaci equivalenti tra fake news e cattiva comunicazione

A cura di Annalisa Manduca, giornalista e conduttrice

Un nome un destino

Non sempre le *fake news* nascono con l'intento di fuorviare, di influenzare, di creare un flusso di pensiero. E non sempre sono *baloon d'essai* creati ad arte per sondare il *sentiment* dell'opinione pubblica.

A volte sono semplicemente degli errori ingenui, delle sviste che però rotolano a valle come una valanga e travolgono anche le migliori intenzioni.

È il caso dei farmaci generici, ora definiti equivalenti ma per molti anni etichettati con quel nome un po' tutto e un po' niente, generico appunto, un nome che non ispira fiducia, che non respinge ma neanche attira, che non spiega e non chiarisce.

Dati alla mano, come confermato dall'Organizzazione per la Cooperazione e lo Sviluppo Economico (OCSE), l'Italia si colloca al penultimo posto su 27 Paesi sia per valore, sia per volume del consumo dei farmaci equivalenti: una diffidenza da parte dei consumatori ma anche da parte dei prescrittori come più volte evidenziato (in alcuni Paesi, come ad esempio, la Francia il medico è incentivato a prescrivere almeno il 55% dei farmaci equivalenti).

Questo è il classico caso in cui un prodotto sicuro e affidabile, che per essere approvato deve sottostare alle stesse procedure di un farmaco *branded* viene percepito come farmaco di serie B. Non si può parlare di *fake news*, non c'è stata nessuna azione mirata a screditare i farmaci generici ma il loro destino è stato a lungo segnato. Ha sicuramente aiutato l'essere passati negli anni dal termine "generico" a "equivalente", ma quando il danno è fatto difficilmente si torna indietro e tutti noi abbiamo sicuramente assistito in farmacia a frasi del tipo "*Vuole il farmaco di marca o il generico?*" da parte

del farmacista a cui il cliente di turno risponde assertivo "*Di marca ovvio*" come ne andasse del suo onore, come se fosse un po' una *diminutio* del suo *status* di paziente di serie A. Sicuramente qualche spiegazione in più nel rapporto medico - paziente o farmacista - paziente potrebbe aiutare, ma la scarsa affidabilità del prodotto "generico" è ormai nel DNA del consumatore/paziente.

Campagne di informazione e di sensibilizzazione sul valore equivalente appunto dei farmaci non *branded* sono state fatte e oggi c'è una maggiore conoscenza della tipologia di farmaco, ma si può sicuramente dire che un passaparola, sia pure in buona fede, ha amplificato una errata percezione di partenza.

Questo ci ha portato ad ampliare il concetto di "*fake news*", andando oltre l'intenzione e oltre il tornaconto. Ma ci fa comprendere come spesso una *fake* possa rimbalzare a piacimento senza nessuna traiettoria iniziale programmata, e forse queste sono anche le *fake* - chiamiamole *fake* per uniformità e prossimità al concetto tradizionale di *fake* - che hanno vita più lunga e felice, perché libere di diventare altro - in questo caso diffidenza, sfiducia, ma anche "orgoglio" di scegliere prodotti di alta qualità - senza che nessuno abbia ordito trame o costruito verità a proprio uso e consumo.

Un tipo di *fake* per certi versi più pericolosa perché di fronte a una spiegazione scientifica ci sarà sempre qualcuno che obietterà "*sì ma gli eccipienti*..." e lì si torna alla casella di partenza, quella in cui una parola sbagliata diventa una lettera scarlatta.

Diverso è il caso dei biosimilari, farmaci più complessi, decisamente di nicchia e comunque farmaci al 100%. Sono destinati spesso allo *switch* per il trattamento di patologie severe, oncologiche, reumatologiche, intestinali infiammatorie, anche se sempre più si tende a

utilizzarli anche per pazienti *naive* all'esordio di malattia. Due casi molto diversi. Vediamo perché. Lo *switch* per un paziente con malattia in remissione potrebbe essere vissuto come un rischio, come un potenziale pericolo che la malattia si riaccenda, e se il medico non riuscisse a spiegare con il giusto modo e tempo perché viene proposto un cambio nel piano terapeutico, si rischierebbe una sfiducia totale nel sistema, quasi che si stia proponendo un farmaco "più economico". L'*empowerment* del paziente scomparirebbe e la sua frustrazione aumenterebbe. Come pensate che si debba comunicare questo cambio? Come potrebbe essere vissuto? Ecco, in questi casi davvero serve un grosso sforzo del clinico che deve dedicare energie alla persona che ha di fronte, scegliendo anche quando e se effettuare la proposta di *switch*. Molte Società scientifiche hanno affrontato battaglie anche aspre con varie Regioni per rivendicare l'autonomia decisionale in caso di passaggio da terapia con farmaco *originator* a terapia con biosimilare, e lo scenario è ancora in divenire. Diversa la situazione di pazienti *naive*, perché in questo caso la terapia è a esordio di malattia e non c'è alcuna evidenza che un biotecnologico *originator* sia più efficace di un biosimilare, tanto è vero che si fanno studi *ad hoc* sui biosimilari per provare la pari efficacia.

Anche in questo caso, quindi, difficile parlare di *fake news*: forse più giusto è parlare di un'innovazione così galoppante che difficilmente si riesce a comunicare in modo corretto, rischiando che una comunicazione anche solo lievemente obliqua inclini il piano pericolosamente verso il basso.

Ci sono soluzioni?

Certo, ci sono sempre soluzioni quando si parla di comunicazione, l'importante è non credere che basti agitare la magica frase "*fake news*" per risolvere la questione. Il *fact-checking* e il *debunking* aiu-

tano sicuramente ma rischiano anche di essere strumenti elitari e un po' abusati, una verità paternalistica a cui il sentire comune presta poca attenzione perché li interpreta come urticanti istruzioni per l'uso delle notizie. Il più delle volte un'attenta e precisa analisi dei fatti, con argomenti sapienti e dotte citazioni, risulta respingente, quasi accademica. E allora? Allora meglio essere onesti, usare il *feeling tone* e non la dialettica. Nel caso dei farmaci equivalenti e biosimilari, ad esempio, mostrare uno stabilimento dove vengono prodotti vale più di mille parole, vedere le procedure di sicurezza, gli *standard* di qualità, i sofisticati programmi con cui vengono testati e realizzati ha un potere straordinario, e alcuni anni fa un progetto che prevedeva una serie di video realizzati nelle sedi di aziende che fabbricano farmaci equivalenti ha evidenziato come gli italiani, se a conoscenza di un valore, lo riconoscono e lo premiano. È solo un esempio, ma fa capire come spesso le *fake news* possono essere smontate semplicemente mostrando la verità nella sua semplicità, senza retorica e senza stratagemmi narrativi.

Perché una *fake news* in fondo è come un bullo al liceo, con una grande fragilità al suo interno, e aspetta solo qualcuno che la rassicuri e la faccia diventare un dubbio risolto.

Capitolo V

I farmaci equivalenti in Italia, la situazione

Analisi di Egualia. Intervista con il presidente Enrique Häusermann

Un'analisi corretta sulla situazione dei farmaci equivalenti nel nostro Paese non può non passare anche attraverso il pensiero di Egualia, già Assogenerici. L'associazione guidata da Enrique Hausermann, infatti, è l'organo di rappresentanza ufficiale dell'industria dei farmaci equivalenti, dei biosimilari e delle *Value Added Medicines* in Italia. Costituita nel 1993, l'Associazione rappresenta oltre 50 aziende farmaceutiche, ovvero oltre il 95% delle aziende impegnate nel fornire medicinali a prezzi contenuti e di alta qualità a milioni di cittadini, contribuendo a stimolare la concorrenza e l'innovazione nel settore farmaceutico. Dunque un "addetto ai lavori" sul tema equivalenti (e anche biosimilari) molto importante e di primo livello. E Hausermann si è dimostrato molto disponibile nell'approfondimento.

Il futuro dell'assistenza farmaceutica sembra passare sempre più anche attraverso l'uso di equivalenti e biosimilari, come confermato anche dalla pandemia da Covid 19. Qual è la situazione in Italia e cosa possiamo attenderci da qui ai prossimi anni?

"L'osservazione è corretta e vale quanto meno a livello europeo. Attualmente la crescita della spesa farmaceutica è guidata principalmente dai farmaci utilizzati nel settore ospedaliero: negli ultimi anni, in Europa, la crescita della spesa per i prodotti farmaceutici nel canale retail è stata bassa rispetto ad altri servizi sanitari e in molti Paesi è stata persino negativa negli anni successivi alla crisi finanziaria del 2008. Questo è stato dovuto in parte a una combinazione di politiche di contenimento dei costi e dinamiche di mercato, com-

presa la concorrenza dei generici e dei biosimilari. Solo l'avvento sul mercato di nuovi trattamenti ad alto costo aiuta a spiegare un ritorno a tassi di crescita della spesa positivi in anni più recenti: ad esempio, il numero di nuovi farmaci e indicazioni per il cancro è aumentato rapidamente, insieme ai prezzi, tanto che il valore e le vendite dei farmaci oncologici sono più che raddoppiati in Europa nell'ultimo decennio, a fronte di una sempre maggiore speranza di cura e guarigione ai pazienti dell'Unione.

Non è un caso, dunque, se - come illustrato a fine luglio, in occasione della presentazione dell'ultimo rapporto Osmed AIFA - tutti Paesi dell'OCSE considerano il mercato dei farmaci equivalenti e quello dei biosimilari un'opportunità per aumentare l'efficienza nella spesa farmaceutica.

Negli ultimi dieci anni, i farmaci generici hanno aumentato l'accesso ai farmaci di oltre il 100% in almeno 7 aree terapeutiche chiave per l'assistenza sanitaria, senza aumentare il costo complessivo del trattamento. Oggi il 67% delle prescrizioni di farmaci erogati in Europa è generico ma rappresenta appena il 29% della spesa totale per i medicinali. Milioni di pazienti europei hanno beneficiato di un migliore accesso alle terapie gold standard grazie agli equivalenti: senza la concorrenza dei produttori di farmaci generici, questo livello di accesso costerebbe all'Europa 100 miliardi di euro in più ogni anno.

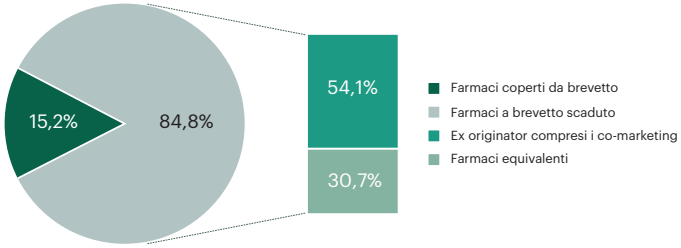
Per citare alcune cifre: nel 2018 gli equivalenti hanno rappresentato più di tre quarti del volume di prodotti farmaceutici venduti nel Regno Unito, ma meno di un quarto in Lussemburgo e Svizzera. Le differenze nelle strutture di mercato (in particolare il numero di medicinali fuori brevetto) e nelle pratiche di prescrizione spiegano alcune differenze tra Paesi, ma l'adozione dei generici dipende anche dalle politiche di governance adottate dai diversi sistemi sanitari. Molti però non sfruttano appieno il potenziale, e l'Italia è tra questi".

Qual è la performance nazionale dal punto di vista degli equivalenti?

"Dai dati OCSE riferiti al 2017 l'Italia era al terz'ultimo posto per consumo di farmaci equivalenti, che assorbivano il 25% a volume e l'8% a valore, a fronte di una media OCSE 26 del 52% a volumi e del 25% a valori. Decisamente lontana dai dati riferiti ad esempio al mercato britannico (85% a volumi; 36% a valori) o tedesco (82% a volumi; 35% a valori).

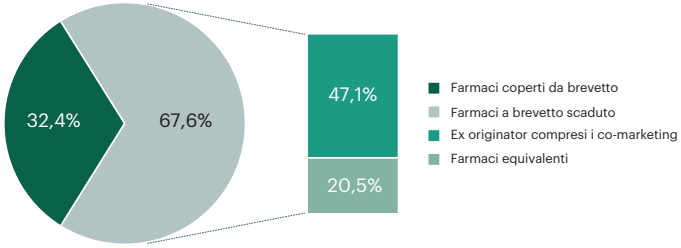
Complessivamente nel 2020 i farmaci a brevetto scaduto hanno assorbito nel nostro Paese l'85% della farmaceutica convenzionata a volumi (68% a valori), ma il consumo degli equivalenti è rimasto stabile, mantenendo la ben nota variabilità regionale. È dimostrato che la riduzione di prezzo degli originator mantiene sostanzialmente stabile il mercato dei brand: la stessa riduzione del 4% sul 2019 del livello di compartecipazione registrato in alcune Regioni tradizionalmente a basso consumo di equivalenti è stato determinato dalla riduzione del ricorso ad alcune categorie terapeutiche e dall'allineamento al prezzo di riferimento. Inalterato il panorama circostante: nel 2020 i cittadini hanno pagato ancora una volta di tasca propria circa 1 miliardo di differenziale di prezzo per ritirare il brand invece del generico-equivalente completamente rimborsato dal SSN e i livelli di compartecipazione più elevati sono stati registrati una volta di più nelle Regioni a reddito pro-capite più basso.

Figura 1 - Consumo dei farmaci erogati in regime di assistenza convenzionata di classe A-SSN distinti per copertura brevettuale nell'anno 2020



Si intendono farmaci equivalenti i medicinali a base di principi attivi con brevetto scaduto, ad esclusione di quelli che hanno goduto di copertura brevettuale, ai sensi dell'art. 1bis del Decreto-legge 27 maggio 2005, n.87, convertito, con modificazioni, dalla Legge 26 luglio 2005, n.149

Figura 2 - Spesa dei farmaci erogati in regime di assistenza convenzionata di classe A-SSN distinti per copertura brevettuale nell'anno 2020



Si intendono farmaci equivalenti i medicinali a base di principi attivi con brevetto scaduto, ad esclusione di quelli che hanno goduto di copertura brevettuale, ai sensi dell'art. 1bis del Decreto-legge 27 maggio 2005, n.87, convertito, con modificazioni, dalla Legge 26 luglio 2005, n.149

Figura 3 - Composizione per Regione della spesa in regime di assistenza convenzionata 2020 per i farmaci a brevetto scaduto di classe A-SSN

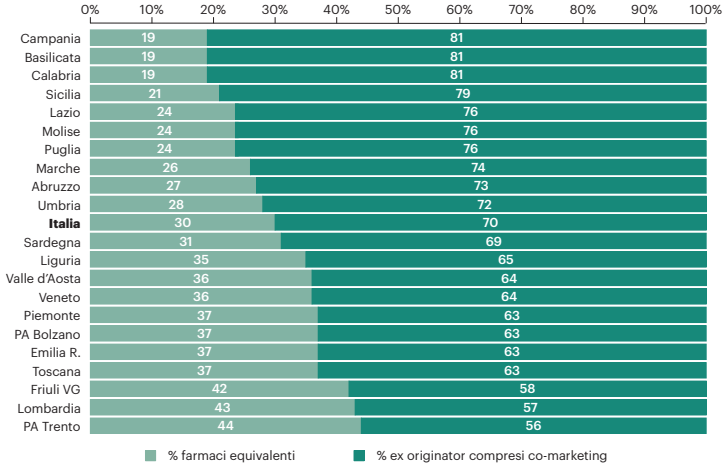
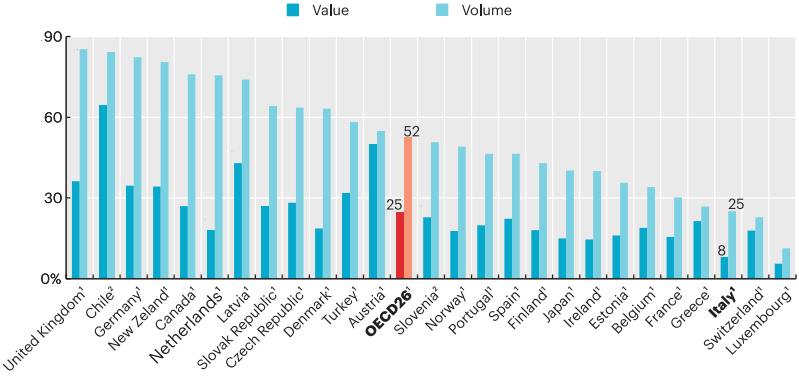


Figura 4 - Quota di equivalenti nel mercato farmaceutico totale, 2017



1. Reimbursed pharmaceutical market 2. Community pharmacy market

Source: OECD Health Statistics 2019

Questa situazione renderebbe necessarie nuove, esplicite e convinte campagne informative a livello nazionale che illustrino ai cittadini tutte le opportunità offerte dai farmaci equivalenti. Scelte in tal senso sono state compiute in alcune Regioni. Da ultimo la Toscana, dove a fine luglio 2021 ha preso il via una campagna per promuovere la conoscenza dei farmaci equivalenti e incentivarne l'acquisto al posto dei medicinali di marca. Lo slogan che la accompagna recita 'risparmia sui farmaci, non sulla salute' ed è importante che a promuoverla - con un vero gioco di squadra - sia stato il Comitato regionale consumatori utenti assieme agli assessorati alla tutela dei consumatori e al diritto alla salute e sanità della Regione".

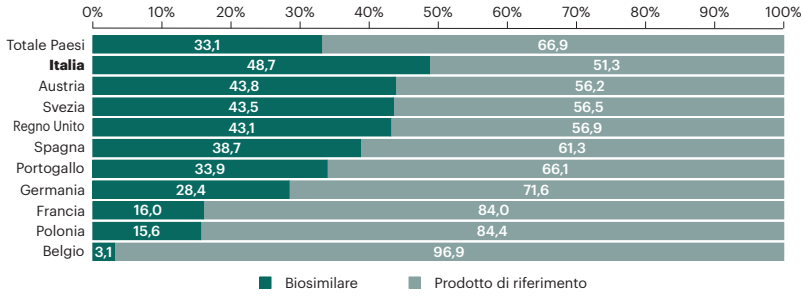
Il quadro sui biosimilari è però diverso...

"Stiamo parlando di due categorie di prodotti decisamente diverse. Tuttavia, anche per i biosimilari il fattore determinante è quello dei costi e della convenienza per i sistemi sanitari nazionali e per i pazienti. I farmaci biosimilari sono stati introdotti in Europa nel 2006 per rispondere alla pressante necessità di un migliore accesso ai farmaci biologici in Europa. Con oltre 10 anni di esperienza positiva su pazienti e trattamenti e oltre 20 prodotti lanciati con successo sul mercato, i farmaci biosimilari offrono un'enorme opportunità di offrire un accesso notevolmente migliorato alle terapie moderne per milioni di pazienti europei in cura sia per patologie acute che croniche in aree come il cancro, il diabete, l'artrite reumatoide o altre malattie immuno-correlate. Sappiamo che il 70-80% di tutti i costi sanitari nell'UE - circa 700 miliardi di euro - sono attualmente spesi per malattie croniche. La concorrenza dei biosimilari risponde a una delle principali sfide sanitarie europee: ampliare la platea dei pazienti ammessi ai trattamenti innovativi e di alta qualità e anticiparne l'eleggibilità al trattamento, garantendo loro migliori standard di qualità della vita.

Il crescente invecchiamento della popolazione, combinato con l'aumento dei costi di trattamento legati alla crescita delle malattie croniche e all'introduzione di terapie complesse, pone l'accento sulla sostenibilità dei sistemi sanitari: in questo contesto, è necessaria un'innovazione praticabile e questo è esattamente ciò che l'industria europea dei farmaci biosimilari sta offrendo, garantendo il miglior rapporto qualità-prezzo per i budget sanitari.

Diversamente da quanto accade con i generici-equivalenti, l'Italia è prima in Europa per consumo di biosimilari e seconda per spesa dopo il Regno Unito. Ciò nonostante, ci sono ampi spazi di miglioramento, perché è dimostrato che nel nostro Paese esistono ampie aree di sotto-trattamento in pazienti affetti da patologie gravi e croniche, per lo più autoimmuni. Per questo è importante non solo promuovere l'uso dei biosimilari, ma anche realizzare gare d'appalto che adottino le strategie tarate su scelte strategiche capaci di garantire la tenuta della concorrenza".

Figura 5 - Confronto internazionale della distribuzione percentuale dei consumi dei farmaci biosimilari 2020



Queste due categorie di medicinali sono spesso oggetto di *fake news*: ad esempio, i cittadini fanno confusione tra medicinali equivalenti e medicinali biosimilari. Cosa si può fare per migliorare questo aspetto?

"Tutte le categorie del comparto farmaceutico si trovano di volta in volta ad essere vittime di cattiva informazione. Basti pensare al fatto che i vaccini che ci stanno aiutando ad uscire dalla pandemia continuano ad essere definiti dai loro detrattori farmaci 'sperimentali', nonostante la regolare autorizzazione e le continue revisioni da parte delle agenzie regolatorie mondiali.

Per quanto ci riguarda, proviamo ogni giorno a smantellare le fake news in circolazione in merito a medicinali equivalenti e biosimilari: anche in questo caso, informazione corretta e onestà intellettuale sono l'unica risposta possibile per contrastare fake news per lo più determinate da interessi di mercato. Al di là di tutto, però, il cittadino dispone delle armi necessarie a formarsi un'opinione autonoma, avendo la possibilità di consultare quanto affermano sull'argomento i documenti ufficiali delle agenzie regolatorie nazionale e internazionali".

Quali sono le patologie dove possiamo attenderci un maggiore sviluppo dei farmaci biosimilari? E sul fronte degli equivalenti?

"Per l'una e per l'altra categoria le new entry sono ovviamente condizionate dalle scadenze brevettuali dei farmaci branded. Per quanto riguarda i biosimilari, sono recentissime quelle che hanno portato all'ingresso sul mercato UE di molecole importantissime come adalimumab biosimilare (2018) e bevacizumab (2019). Il primo rappresenta la terapia biologica più prescritta al mondo e responsabile di circa la metà della spesa sanitaria europea per farmaci anti-Tnf

(fattore di necrosi tumorale). Viene utilizzato per il trattamento delle malattie infiammatorie croniche in tre aree terapeutiche: reumatologia, gastroenterologia e dermatologia. In Italia si stima che i pazienti potenzialmente trattabili siano 100mila, affetti da patologie come artrite reumatoide, artrite giovanile idiopatica, spondiloartrite assiale, spondilite anchilosante, artrite psoriasica, psoriasi, psoriasi pediatrica, malattia di Crohn, colite ulcerosa, uveite e idrosadenite suppurativa.

Il secondo - il bevacizumab – è un antitumorale appartenente alla categoria degli anticorpi monoclonali che si somministra insieme alla chemioterapia. È indicato, ad esempio, per il trattamento di pazienti con carcinoma del colon e del retto, mammario, polmonare, renale, ovarico, peritoneale. E sono attualmente in corso diversi studi clinici miranti a verificarne l'efficacia anche in altri tipi di tumore.

A fine 2020, infine, è stata autorizzata sul mercato UE anche l'insulina aspart, secondo analogo dell'insulina umana, dopo l'insulina lispro. Somministrata per via sottocutanea, ha una comparsa d'azione più rapida, raggiunge concentrazioni di picco più elevate e precoci, e presenta una minore durata d'azione rispetto all'insulina umana solubile.

A livello europeo la prossima scadenza brevettuale importante riguarderà, nel 2024, il farmaco contenente immunoglobulina umana normale per uso endovenoso, utilizzato in ambito ospedaliero come terapia sostitutiva nelle sindromi da immunodeficienza primaria.

Per quanto riguarda, invece, i farmaci equivalenti l'ultima novità è il via libera alla prescrizione anche da parte del medico di famiglia dei nuovi anticoagulanti orali (NAO) ai pazienti con Fibrillazione Atriale Non Valvolare (FANV). In queste due categorie di farmaci si concen-

trano le più importati prossime scadenze brevettuali a livello di farmaci equivalenti".

Cosa dovrebbe migliorare sul fronte regolatorio e normativo per queste due categorie di prodotti?

"C'è in primo luogo un'urgenza che accomuna tutto il comparto farmaceutico: va risolto l'eccesso di burocrazia autorizzativa che nel nostro Paese va a sommarsi a un quadro regolatorio europeo già fortemente normato. L'introduzione di un fast track autorizzativo accorcerebbe le distanze che ci separano dagli altri Paesi UE senza intaccare in alcun modo gli elevati standard di qualità e sicurezza garantiti dagli stabilimenti produttivi nazionali e favorendo anzi l'accesso al sistema finanziario e agli investimenti. Lo snellimento burocratico e l'introduzione di incentivi mirati ai produttori sono l'unica strategia per garantirci una competizione ad armi pari con i grandi hub produttivi extra-europei.

Sul medio periodo ci auguriamo che l'Italia abbracci in pieno il progetto di reshoring per la produzione in Italia di farmaci e principi attivi farmaceutici già dichiarato strategico dall'UE per contrastare l'accentramento manifatturiero delle materie prime nei Paesi orientali come India e Cina. Le PMI italiane rappresentano un patrimonio indispensabile per la realizzazione di questo obiettivo".

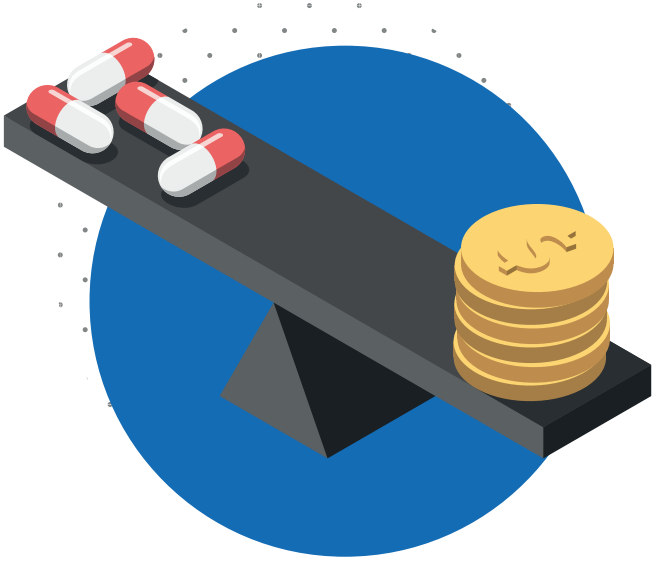
Parte 2

BIOSIMILARI

Capitolo I

Farmaci biosimilari, monitoraggio consumi e spesa

Report AIFA aprile 2021 - sintesi



Lo stato di salute dei farmaci biosimilari nel nostro Paese viene verificato periodicamente dall'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) con *report* puntuali e specifici. Una fotografia dello stato di salute di questi farmaci sul territorio nazionale in termini di spesa e consumi. Il periodo tra il 2020 e il 2021 ha poi rappresentato un momento particolare legato anche alla pandemia Covid-19 e quindi un'analisi, sia pure sintetica, del *report* AIFA è quanto mai interessante.

I risultati, infatti, elaborati dall'Osservatorio Nazionale sull'Impiego dei Medicinali (OsMed) dell'AIFA, mostrano un'elevata eterogeneità a livello regionale, con grandi differenze in termini sia di consumi che di prezzi. Questo, come primo approccio, dimostra come, proprio alla luce del potenziale risparmio e del numero crescente di medicinali biologici il cui brevetto è scaduto o in scadenza, si renda auspicabile che le Regioni in cui si registrano livelli di consumo più bassi mettano in atto interventi utili ad aumentare la consapevolezza degli operatori sanitari sull'efficacia e la sicurezza di questi trattamenti e sui potenziali vantaggi in termini di sostenibilità del Servizio Sanitario Nazionale (SSN).

Considerando poi che negli ultimi anni la scadenza di diversi brevetti relativi ai farmaci biologici, il cui processo di sviluppo e produzione è spesso estremamente complesso e costoso, ha stimolato l'interesse nei confronti dei biosimilari e che l'introduzione di questi farmaci può innescare fenomeni di concorrenzialità in grado di determinare una riduzione dei prezzi e, di conseguenza, un maggiore accesso dei pazienti a trattamenti sicuri ed efficaci. Per questa ragione diverse Istituzioni nazionali e comunitarie stanno incrementando i loro sforzi per favorire una maggiore capacità di penetrazione dei biosimilari, agendo sui processi di rimborso, monitorando il loro utilizzo nella pratica clinica e promuovendo programmi edu-

cativi. Soprattutto a livello europeo, dove regna un mercato molto specializzato e dove l'EMA (Agenzia Europea per i Medicinali) da tempo ormai ha definito un processo regolatorio formale dedicato, la disponibilità e l'utilizzo dei biosimilari varia da Paese a Paese, a seconda del contesto e del settore considerati.

Alcuni dati rendono bene l'idea del contesto cui assistiamo, prima ancora di valutare nello specifico il *report*.

In Francia nel 2015 una ricerca ha evidenziato come queste molecole fossero prescritte solo dal 7% dei reumatologi. In Germania le prescrizioni di farmaci biosimilari sono risultate pari al 13% del totale in ambito gastroenterologico e al 10% in ambito reumatologico. E ancora: un'altra ricerca condotta nel 2017 ha mostrato come l'*uptake* possa variare nei singoli Paesi europei in base al tipo di molecola considerata. In sostanza si può dire come proprio questi e altri studi realizzati in Europa hanno evidenziato un *trend* di maggiore propensione alla prescrizione dei biosimilari, con l'esperienza e le evidenze scientifiche a rappresentare i *driver* principali di un approccio prescrittivo più favorevole.

In particolare, le analisi proposte sono state aggiornate con nuovi approfondimenti e integrate in tre distinti *report* alla data del 10 novembre 2021:

- ***Trend* dei consumi**. Gli approfondimenti proposti sono essenziali per analizzare i cambiamenti nei consumi legati all'introduzione nel mercato di farmaci biosimilari o di altri prodotti appartenenti alla stessa categoria terapeutica (ATC IV). Tali analisi sono disponibili per ogni Regione e Pubblica Amministrazione ma anche come dato aggregato a livello nazionale.

- **Analisi della variabilità regionale**. Con questo *report* si descri-

ve l'eterogeneità presente sul territorio nazionale, riportando i dati di incidenza del consumo dei biosimilari, i prezzi medi per confezione, nonché gli scostamenti esistenti tra il prezzo medio regionale e quello medio calcolato per l'intero territorio.

- **Analisi del *trend* del prezzo medio per categoria terapeutica (ATC IV)**. L'obiettivo delle analisi proposte è di descrivere l'evoluzione del prezzo medio di questi medicinali, non solo distinguendo tra le diverse aree geografiche nell'arco temporale considerato, ma confrontando i farmaci *originator* e biosimilari con gli altri prodotti coperti da brevetto, facenti parte della medesima categoria terapeutica (ATC IV).

- **Analisi del *trend* del costo medio per DDD (dose giornaliera definita) rispetto al canale di distribuzione relativamente alla categoria terapeutica**. Il *report* descrive, attraverso una serie storica, l'evoluzione del costo medio DDD rilevato nel canale degli acquisti diretti (flusso NSIS – Nuovo Sistema Informativo Sanitario della tracciabilità del farmaco) e in quello della farmaceutica convenzionata (flusso OsMed), mostrando le differenze regionali relative all'efficienza degli acquisti e al diverso ricorso a forme di distribuzione alternative per i farmaci della continuità ospedale-territorio (A-PHT).

- **Analisi della distribuzione del consumo e della spesa secondo la forma di somministrazione nel canale degli acquisti diretti**. L'analisi ha l'obiettivo di verificare il diverso utilizzo regionale delle formulazioni somministrabili per via endovenosa e sottocutanea. Quest'ultime, infatti, presentano numerosi vantaggi terapeutici, ma un impatto economico differente.

Le analisi dei *trend* sono costruite considerando l'arco temporale

esistente tra gennaio 2020 e l'ultimo mese disponibile per l'anno in corso, mentre l'analisi della variabilità regionale e della distribuzione stratificata per via di somministrazione si focalizzano sul solo 2021. Il *trend* del costo medio per DDD, infine, è rappresentato da una serie storica che inizia nel 2016 e termina con l'ultimo mese per il quale sono disponibili i dati.

Questi approfondimenti si prefiggono lo scopo di fornire informazioni utili agli operatori al fine di promuovere l'uso di tali medicinali, valutare l'efficacia delle gare regionali, individuare le aree di intervento e monitorare gli effetti delle politiche introdotte.

***Trend* dei consumi**

L'introduzione sul mercato dei medicinali biosimilari rappresenta certamente un vantaggio per la *governance* della spesa farmaceutica. L'incidenza dei consumi dei biologici a brevetto scaduto, tuttavia, risulta essere notevolmente diversa non solo a seconda del tipo di molecola considerata, ma anche stratificando l'analisi in base alle diverse realtà territoriali. Gli approfondimenti proposti nel presente documento hanno l'obiettivo di valutare l'andamento dei consumi dei farmaci biologici a brevetto scaduto come rilevati nel canale degli acquisti diretti (flusso NSIS della tracciabilità del farmaco), non solo con riferimento all'intero territorio nazionale, ma anche nei diversi aspetti regionali. L'approfondimento, inoltre, non si limita alla semplice comparazione dei *trend* tra *originator* e biosimilare, ma inserisce anche l'andamento dei prodotti appartenenti alla stessa categoria terapeutica (IV livello ATC). La rappresentazione del numero di confezioni, delle DDD e delle unità posologiche erogate mensilmente consente di monitorare l'andamento nel tempo del consumo

dei biosimilari rispetto al farmaco *originator* e ai prodotti appartenenti alla medesima categoria terapeutica, nel periodo considerato e nelle diverse realtà regionali. A livello nazionale si evidenzia un tendenziale incremento del consumo dei biosimilari, specialmente per le molecole con prodotti di più recente commercializzazione.

Per quanto riguarda l'Italia, a livello nazionale, si evidenzia come negli ultimi due anni si sia verificato un incremento del consumo dei biosimilari, nonostante l'incidenza dei consumi sia caratterizzata da una notevole eterogeneità a seconda del tipo di molecola considerata e della diversa realtà territoriale. In particolare, si nota una maggiore penetrazione per le molecole il cui brevetto è scaduto da più tempo rispetto a quelle di più recente introduzione, a dimostrazione di una certa difficoltà nel modificare i comportamenti prescrittivi nell'ambito dei farmaci biologici.

Analisi della variabilità regionale

Il biosimilare rappresenta un'indiscussa opportunità di *governance* della spesa farmaceutica e l'analisi della variabilità regionale è di fondamentale importanza per comprenderne appieno l'andamento nazionale in termini di consumo e spesa. Si riporta, dunque, l'analisi delle quantità consumate e del prezzo medio dei farmaci erogati nel canale degli acquisti diretti, focalizzandosi sui valori registrati nelle singole Regioni. In questo *report*, per ogni molecola, vengono riportati due grafici di incidenza del consumo dei farmaci biosimilari relativi, rispettivamente, al periodo cumulato per l'anno in corso e al mese più recente. Vengono incluse, inoltre, due tabelle analitiche di sintesi in cui si dà evidenza numerica della penetrazione del biosimilare e dell'andamento del prezzo medio per tale

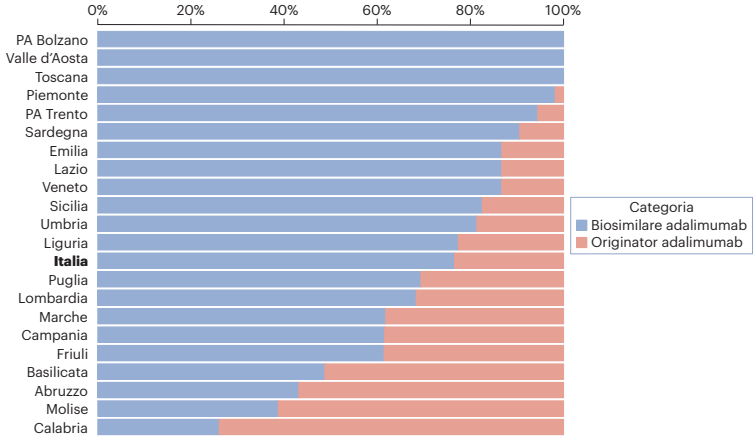
categoria di farmaci. L'approfondimento sui prezzi viene riportato non solo distinguendo tra *originator* e biosimilare, ma anche considerando complessivamente la categoria "*originator*+biosimilare". Viene riportata infine un'ipotesi di risparmio che ogni Regione potrebbe conseguire allineando il prezzo medio corrisposto al valore medio nazionale. Un cartogramma di sintesi, elaborato sui dati di scostamento del prezzo regionale rispetto al prezzo medio nazionale, permette di visualizzare velocemente il comportamento di ogni Regione rispetto ai valori nazionali. Il prezzo medio per confezione è calcolato come il rapporto tra i valori riportati nel flusso NSIS tracciabilità del farmaco e il numero di confezioni movimentate nel periodo di riferimento. Appare particolarmente evidente da questi approfondimenti come l'andamento venga ampiamente influenzato dalla grande eterogeneità riscontrata nei diversi territori. Infine, particolare attenzione dovrebbe essere posta all'estrema variabilità dei prezzi medi registrati nelle singole Regioni.

Per quanto riguarda l'incidenza percentuale dei consumi di farmaco biosimilare sul totale della molecola, i risultati evidenziano un'elevata eterogeneità nei diversi territori. Prendendo il caso di adalimumab, per esempio, si nota come l'incidenza cumulata dei consumi cambi in modo drastico a seconda della Regione, come evidenziato dal grafico 1. Questa profonda differenza tra le Regioni emerge chiaramente anche nell'analisi dei prezzi per le molecole in questione. È ovvio, poi, che il prezzo della molecola del biosimilare possa essere influenzato dai livelli di consumo. Infatti, i dati suggeriscono che nelle Regioni in cui questi risultano più elevati si innescano meccanismi di concorrenzialità in grado di determinare una riduzione dei prezzi. Un esempio per tutti, quello della somatropina, la cui elevata penetrazione del biosimilare ha fatto sì che in molte Regioni il prez-

zo del farmaco originatore sia addirittura inferiore.

Grafico 1

ADALIMUMAB - Variabilità regionale nell'incidenza (%) del consumo(confezini) dei farmaci biosimilari (giu 2021)



Elaborazione AIFA - Ufficio Monitoraggio della Spesa Farmaceutica e Rapporti con le Regioni

Analisi del *trend* del prezzo medio relativo alla categoria terapeutica (ATC IV)

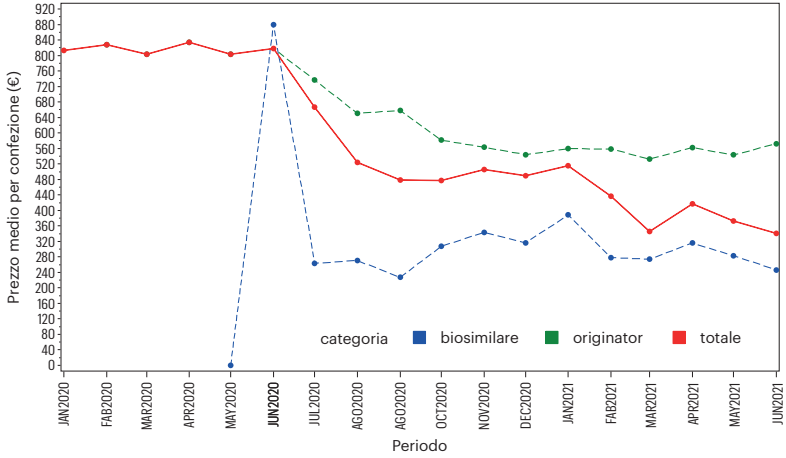
L'introduzione nel mercato dei medicinali biosimilari può contribuire a razionalizzare la spesa farmaceutica delle molecole biologiche a brevetto scaduto. L'obiettivo delle analisi proposte nel presente documento è descrivere l'evoluzione del prezzo medio di questi medicinali nel canale degli acquisti diretti (flusso NSIS tracciabilità del farmaco) distinguendo tra le diverse aree geografiche nell'arco temporale considerato. Il risultato viene sintetizzato mediante analisi grafiche in cui è riportato l'andamento mensile del prezzo medio per confezione (calcolato per ciascuna specialità medicinale come rapporto tra la spesa riportata in tracciabilità e il relativo numero di

confezioni) utilizzando un sistema di classificazione per categoria terapeutica (IV livello ATC). L'andamento del prezzo viene rappresentato per i farmaci *originator*, per i relativi biosimilari e per gli altri prodotti coperti da brevetto facenti parte della medesima categoria. A livello nazionale è particolarmente evidente come il *trend* del prezzo venga condizionato dalla disponibilità dei diversi medicinali e come la presenza del biosimilare sia in grado di guidarne una riduzione. Altrettanto evidente è la profonda eterogeneità riscontrata tra le Regioni, certamente legata alla diversa efficacia delle gare e alla penetrazione dei biosimilari.

Significativi in questo senso sono i casi di bevacizumab (Grafico 2) e teriparatide registrati a livello nazionale, per i quali si osserva, in relazione all'aumento dei consumi dei rispettivi biosimilari, una progressiva riduzione del prezzo del farmaco originatore.

Grafico 2

ITALIA. BEVACIZUMAB - Andamento mensile del prezzo medio per confezione per la categoria terapeutica (ATCIV)
(Fonte: NSIS - Tracciabilità del farmaco)



Elaborazione AIFA - Ufficio Monitoraggio della Spesa Farmaceutica e Rapporti con le Regioni
Data NSIS/Tracciabilità aggiornata giu-2021

Analisi del *trend* del costo medio per DDD rispetto al canale di distribuzione relativamente alla categoria terapeutica

In questo documento viene proposta un'analisi sull'andamento del costo medio DDD, confrontando i diversi canali di distribuzione nelle varie Regioni. Viene riportata graficamente la serie storica dell'andamento del costo medio DDD, da gennaio 2016 all'ultimo mese per il quale sono disponibili i dati, stratificando i valori registrati nel canale degli acquisti diretti (flusso NSIS della tracciabilità del farmaco) e nel flusso della farmaceutica convenzionata (flusso OsMed). Una tabella di sintesi riporta, inoltre, la percentuale del consumo, espresso in DDD, relativo ai due canali di erogazione. I dati evidenziano la profonda eterogeneità territoriale nel ricorso alle varie forme distributive nel caso dei farmaci di classe A della continuità ospedale-territorio (Distribuzione Diretta, Distribuzione Per Conto, Convenzionata), che risulta essere particolarmente evidente per alcune molecole. Le eparine a basso peso molecolare, ad esempio, mostrano percentuali molto basse delle quantità erogate nel canale della farmaceutica convenzionata per Regioni quali Emilia-Romagna e Marche e valori prossimi al 100% per altre quali Valle d'Aosta e Toscana.

Analisi della distribuzione del consumo e della spesa secondo la forma di somministrazione nel canale degli acquisti diretti

Per alcuni medicinali biologici, originariamente sviluppati nella formulazione per somministrazione endovenosa, si sono rese disponibili forme farmaceutiche sottocutanee. Sebbene le caratteristiche di qualità, sicurezza ed efficacia vengano mantenute per entrambe le formulazioni, appare evidente come la somministrazione sottocutanea presenti alcuni vantaggi, soprattutto relativi alla gestione

e alla *compliance* del paziente, pur avendo un diverso impatto economico. L'obiettivo di questa analisi è valutare per i medicinali biologici a brevetto scaduto per i quali sono disponibili le due diverse modalità di somministrazione, la distribuzione relativa del consumo e della spesa nel canale degli acquisti diretti (flusso NSIS della tracciabilità del farmaco). Le tabelle di sintesi riportano la percentuale di confezioni e DDD rilevate, stratificate per singole Regioni e riportate in modo aggregato a livello nazionale, considerando il periodo cumulato dell'anno in corso. Una terza tabella, infine, evidenzia i dati considerando la distribuzione della spesa mantenendo invariato il periodo di analisi.

Conclusioni

Sicuramente un dato inconfutabile: i farmaci biosimilari rappresentano un'opportunità in termini di sostenibilità dei servizi sanitari. Questo anche a fronte del potenziale risparmio ottenibile soprattutto dalla concorrenzialità del mercato e dall'efficientamento delle gare di acquisto e considerando il numero crescente di medicinali biologici il cui brevetto è scaduto o in scadenza. Ma se questo è valido in generale, per il nostro Paese il dato risulta essere quanto meno disomogeneo per la frammentazione regionale, con grandi differenze in termini sia di penetrazione che di prezzi. Sarebbe quindi auspicabile che le Regioni in cui si registrano livelli di consumo più bassi mettano in atto degli interventi utili ad aumentare la consapevolezza degli operatori sanitari circa la qualità, la sicurezza e l'efficacia di questi farmaci, nonché i potenziali vantaggi in termini di sostenibilità.

A suffragare queste considerazioni ci sono i risultati di diversi studi,

i quali hanno messo in evidenza una ridotta conoscenza del funzionamento e della disponibilità dei farmaci biosimilari da parte degli operatori sanitari. Una revisione sistematica, che ha incluso 20 studi relativi ai fattori in grado di determinare il grado di accettazione dei biosimilari tra gli operatori sanitari, per esempio, ha mostrato come la maggior parte dei medici abbia una consapevolezza limitata dell'argomento. Altri studi hanno evidenziato come una porzione rilevante di prescrittori – dal 21% al 48% –, pur dichiarando di avere un'elevata familiarità con l'utilizzo dei farmaci biosimilari, commetta errori nel fornirne una definizione, a dimostrazione dell'esistenza di un divario tra conoscenza percepita e reale. In generale, sembra che la maggior parte dei medici percepisca i farmaci biosimilari come un trattamento di seconda o terza linea per i pazienti che necessitano di un farmaco biologico e tenda a prescriverli più frequentemente in soggetti non precedentemente esposti a una terapia biologica.

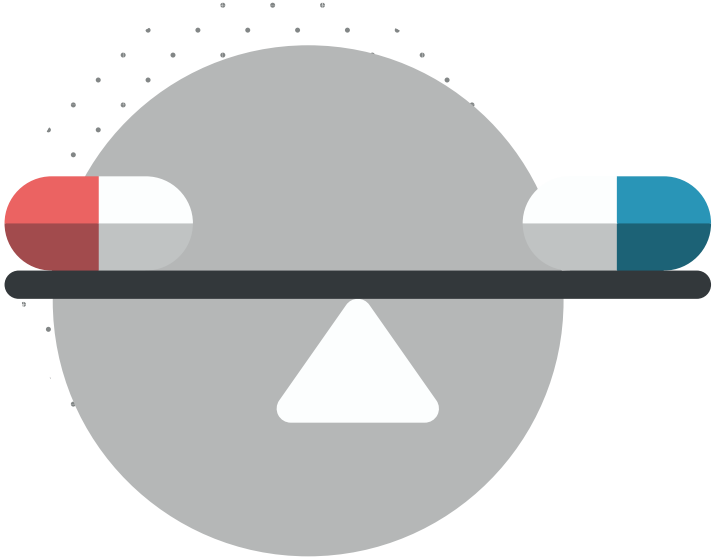
Dovendo indicare quei fattori "responsabili" della scarsa adozione dei biosimilari, *in primis* sicuramente ci sono quelli legati ai timori circa la loro efficacia e sicurezza (specie per quanto riguarda il tema dell'immunogenicità), timori che spingono molti medici a evitare di sostituire il farmaco originatore col relativo biosimilare. Come arginare questa deriva? Una via di successo potrebbe essere quella indicata in un recente *Position Paper* dell'European Society of Medical Oncology: "*collezionare sufficienti dati, inclusi quelli provenienti dagli studi clinici, per instillare fiducia nei prescrittori, nei farmacisti e nei pazienti che manifestano preoccupazioni nei confronti di questi prodotti e sottoporli al monitoraggio di un team di esperti*".

Capitolo II

Farmaci biosimilari, sostenibilità e sostituibilità: la situazione

Dr. Ylenia Ingrasciotta[1], Dr. Ilaria Andretta[2], Prof. Gianluca Trifirò[2]

[1] Dipartimento Scienze Biomediche, Odontoiatriche e delle Immagini Morfologiche e Funzionali, Università degli Studi di Messina
[2] Dipartimento di Diagnostica e Sanità Pubblica, Università degli Studi di Verona



Aspetti generali dei biosimilari

I farmaci biologici rappresentano opzioni terapeutiche innovative per il trattamento di molte patologie, in particolare in ambito oncologico, reumatologico, dermatologico e gastroenterologico. Nonostante i vantaggi terapeutici offerti dai farmaci biologici, essi possono tuttavia essere associati alla comparsa di eventi avversi, tra cui infezioni, neoplasie, reazioni nel sito di iniezione e immunogenicità [1].

Nel 2006, a seguito della scadenza brevettuale del corrispondente biologico *originator*, è stato introdotto in Europa il primo "biosimilare" della somatropina. Un farmaco biosimilare è un farmaco biologico simile dal punto di vista di attività biologica, qualità, efficacia e sicurezza a un medicinale biologico di riferimento, detto "*originator*", già autorizzato e per il quale sia scaduta la copertura brevettuale [2]. Ad oggi, in Europa, 18 farmaci biologici hanno perso il brevetto, permettendo l'autorizzazione di 66 biosimilari [3]. I biosimilari non sono equiparabili ai farmaci equivalenti (anche detti "generici") dei farmaci tradizionali non biologici che, essendo costituiti da strutture chimiche più semplici, sono considerati identici ai loro medicinali di riferimento. I principi attivi dei medicinali biologici sono infatti molecole decisamente più grandi e complesse rispetto a quelle dei farmaci tradizionali. Un farmaco biosimilare può pertanto presentare piccole differenze rispetto al corrispondente *originator*, data la complessità intrinseca delle molecole di principio attivo, nonché la complessità del processo di produzione, che non consentono di replicare in modo identico la microeterogeneità molecolare. Tuttavia, il biosimilare viene approvato quando è stato dimostrato che tale variabilità naturale non influisce su attività biologica, qualità, efficacia e sicurezza [2].

Aspetti regolatori

L'iter regolatorio per l'approvazione dei biosimilari è rigoroso e più complesso rispetto a quello dei farmaci equivalenti, in quanto viene richiesto un numero maggiore di studi al fine di garantire che le minime differenze non modifichino l'efficacia o la sicurezza del medicinale. Infatti, mentre lo sviluppo di farmaci equivalenti si basa sulla dimostrazione della bioequivalenza (ossia che il principio attivo venga rilasciato nell'organismo alla stessa velocità e nella stessa misura del farmaco di riferimento), per lo sviluppo dei biosimilari vengono richiesti anche studi di comparabilità per dimostrare un'elevata similarità a livello della struttura chimica, della funzione biologica e del profilo di efficacia, sicurezza e immunogenicità [4]. I biosimilari vengono dunque prodotti secondo gli stessi *standard* qualitativi richiesti per gli altri medicinali, in linea con i principi di *Good Manufacturing Practice* (GMP) e, una volta ottenuta l'approvazione per l'immissione in commercio, per i biosimilari vengono richieste le stesse attività di monitoraggio *post-marketing* previste per tutti i nuovi farmaci biologici, tra cui la presentazione di un piano di gestione dei rischi (*Risk Management Plan*) e la raccolta delle segnalazioni spontanee di sospette reazioni avverse mediante la Rete Nazionale di Farmacovigilanza e il sistema EudraVigilance [5].

La questione dell'intercambiabilità

Un aspetto molto discusso negli ultimi anni riguarda il tema dell'intercambiabilità tra prodotti biologici. Secondo la definizione dell'Organizzazione Mondiale della Sanità, un farmaco intercambiabile è "*un prodotto che si prevede abbia lo stesso effetto clinico di un prodotto comparatore e possa essere sostituito ad esso nella pratica clinica*"[6].

Nonostante venga stabilita a livello centrale la "biosimilarità" dei medicinali biosimilari, la legislazione europea demanda alle agenzie regolatorie dei singoli Stati membri i provvedimenti inerenti a intercambiabilità e sostituibilità automatica (ovvero la dispensazione di un medicinale al posto di un altro equivalente e intercambiabile da parte del farmacista, senza consultare preventivamente il medico prescrittore) tra i farmaci biologici di riferimento e i loro biosimilari. In Italia, l'AIFA chiarisce che, nonostante i biosimilari presentino lo stesso rapporto rischio-beneficio degli *originator* e possano essere pertanto considerati prodotti intercambiabili con i corrispondenti medicinali di riferimento, non ne autorizza la sostituibilità automatica da parte del farmacista e precisa che la scelta di trattamento rimane una decisione clinica affidata al medico prescrittore [5].

Uno dei fattori alla base dell'incertezza relativa alla sostituibilità dei farmaci biosimilari è la potenziale immunogenicità indotta dallo *switch* tra farmaci biologici. L'immunogenicità può tuttavia riguardare l'utilizzo di qualsiasi farmaco biologico, in quanto la somministrazione di biomolecole esogene può portare alla produzione, da parte del nostro sistema immunitario, di anticorpi anti-farmaco, i quali possono compromettere sia la sicurezza sia l'efficacia del medicinale. Tra le potenziali conseguenze cliniche dell'immunogenicità vi sono la perdita di risposta terapeutica, reazioni di ipersensibilità e sviluppo di anticorpi diretti verso *target* endogeni [7]. Le linee guida dell'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) prevedono pertanto l'esecuzione di test di immunogenicità, volti a rilevare l'eventuale comparsa di anticorpi anti-farmaco, per l'approvazione dei farmaci biologici, inclusi i biosimilari e, in casi particolari, persino a seguito di modifiche del processo di produzione [8]. La possibile comparsa di immunogenicità può dunque verificarsi nel trattamento con qualsiasi biologico ed è stato inoltre dimostrato che lo *switch* tra diversi

medicinali biologici non è causa di immunogenicità clinicamente rilevante [9-12].

Nonostante tali evidenze, rimane tuttora una certa resistenza per quanto concerne l'impiego di medicinali biosimilari in alcune aree terapeutiche. Si rende quindi necessaria la generazione di ulteriore *Real World Evidence*, al fine di consolidare i dati sulla *safety* e promuovere l'utilizzo del biosimilare.

Sostenibilità della spesa sanitaria

Complice la complessità dei processi produttivi dei farmaci biologici, questi presentano un costo generalmente molto più elevato rispetto ai farmaci tradizionali costituiti da piccole molecole organiche di sintesi chimica. Ne consegue che, se da un lato i farmaci biologici hanno comportato notevoli miglioramenti nel trattamento di molte patologie, d'altro canto il loro crescente utilizzo mette a dura prova la sostenibilità del Servizio Sanitario Nazionale (SSN). L'immissione sul mercato dei biosimilari in seguito alla scadenza della copertura brevettuale dei corrispondenti *originator* rappresenta dunque una preziosa opportunità di risparmio, considerato che in Europa il prezzo dei biosimilari risulta inferiore mediamente del 30% rispetto ai medicinali biologici di riferimento [13]. Nel secondo *Position Paper* sui Farmaci Biosimilari, l'AIFA ribadisce infatti l'invito ai medici prescrittori di "*contribuire a un utilizzo appropriato delle risorse ai fini della sostenibilità del sistema sanitario*" [5]. Complessivamente, considerando le 15 molecole biosimilari in commercio in Italia (adalimumab, bevacizumab, enoxaparina, epoetine, etanercept, filgrastim, follitropina alfa, infliximab, insulina glargine, insulina lispro, pegfilgrastim, rituximab, somatropina, teriparatide e

trastuzumab), nel 2020 i prodotti biosimilari hanno assorbito il 35% dei consumi nazionali (30% nel 2019) contro il 65% (70% nel 2019) detenuto dai corrispondenti *originator*, registrando una crescita dei consumi del 10,4% rispetto ai dodici mesi precedenti [14]. Anche il rapporto dell'Osservatorio Nazionale sull'Impiego dei Medicinali (OsMed) in Italia ha confermato, per quanto concerne i biosimilari, un aumento nel consumo delle specialità medicinali disponibili da più tempo e un *trend* positivo per i farmaci di più recente commercializzazione (anti-TNFα, bevacizumab, insuline *fast acting*, insuline *long acting*, rituximab e trastuzumab), seppur con una certa variabilità regionale per consumo e incidenza di spesa [15]. Lo stesso rapporto OsMed 2020 ha mostrato una riduzione della spesa sanitaria relativa agli inibitori del TNF-α, per i quali, sebbene sia stato osservato un aumento dei consumi (+5,8%), si registra una concomitante riduzione della spesa (-16,6%), dovuta alla riduzione del costo medio DDD (-21,4%) rispetto all'anno precedente, attribuibile all'utilizzo dei farmaci biosimilari [15]. Un'ulteriore riduzione dei costi è riscontrabile nel caso del bevacizumab, l'ultima molecola biologica per la quale è stata autorizzata la commercializzazione del biosimilare, nel giugno 2020, a seguito della scadenza della copertura brevettuale dell'*originator*. Facendo riferimento all'ultima analisi del *trend* del prezzo medio per categoria terapeutica pubblicata da AIFA, infatti, si può osservare come il prezzo medio per confezione si sia dimezzato a seguito dell'immissione in commercio del biosimilare, passando da circa 800 euro a giugno 2020 a circa 400 euro ad aprile 2021 [16].

L'incremento dell'impiego dei farmaci biosimilari è da ritenersi un aspetto molto positivo poiché, sebbene l'uso dei biosimilari non possa rappresentare l'unico strumento di risparmio per il SSN, di certo contribuisce a rendere la spesa sanitaria più sostenibile.

Come dimostrato dal modello economico sviluppato da Mennini FS et al., che ha utilizzato come fonte dati le dispensazioni di farmaci biologici del database IQVIA (Durham, NC, USA) tra gennaio 2014 e dicembre 2017, l'introduzione in commercio di biosimilari di alcuni farmaci oncologici (trastuzumab, rituximab e bevacizumab), anti-TNF-α (infliximab, etanercept e adalimumab) ed insuline aspart e glargine ha comportato una riduzione della spesa di circa € 4 milioni nel 2015, di circa € 15 milioni nel 2016 e di circa € 33 milioni nel 2017 [17]. I biosimilari rappresentano dunque uno strumento utile per liberare risorse a supporto di terapie innovative, se usati con piena consapevolezza e con le necessarie attenzioni per poter gestire al meglio le risorse economiche in ambito sanitario. I vantaggi che si possono ottenere utilizzando in maniera appropriata un farmaco biologico (sia *originator* che biosimilare) sono senz'altro superiori a quelli ottenuti da un uso inappropriato di farmaci biologici a più basso costo, con ricadute positive sugli esiti clinici e in definitiva sulla spesa sanitaria nella sua totalità, inclusa quella per ospedalizzazioni ed esami diagnostici. Il risparmio così ottenuto mediante l'utilizzo di farmaci biosimilari potrebbe permettere una migliore allocazione delle risorse per la gestione di malattie ad elevata prevalenza che rappresentano un rilevante carico economico per il Paese.

Bibliografia

1. Cutroneo PM, Isgrò V, Russo A, Ientile V, Sottosanti L, Pimpinella G, Conforti A, Moretti U, Caputi AP, Trifirò G. Safety profile of biological medicines as compared with non- biologicals: an analysis of the italian spontaneous reporting system database. Drug Saf. 2014 Nov;37(11):961-70

2. Questions and Answers on biosimilar medicines EMA/837805/2011 del 27 settembre 2012.

3. Dato reperibile sul sito EMA, raggiungibile dal link: https://www.ema.europa.eu/en/medicines

4. Agenzia Europea per i Medicinali (EMA) e Commissione Europea. Medicinali biosimilari nell'UE. Guida informativa per gli operatori sanitari (2017). Disponibile al link: https://www.aifa.gov.it/documents/20142/0/biosimilars-eu- information-guide-healthcare-professionals_it%20(1).pdf

5. Secondo Position Paper AIFA sui Farmaci Biosimilari (2018). Disponibile al link: https://www.aifa.gov.it/documents/20142/241044/2_Position- Paper-AIFA-Farmaci-Biosimilari.pdf

6. WHO Technical Report Series, No. 937, 2006

7. Mirkov, S., Hill, R. Immunogenicity of biosimilars. Drugs Ther Perspect 32, 532–538 (2016)

8. European Medicines Agency (EMA). Guideline on immunogenicity assessment of biotechnology-derived therapeutic proteins (2017). Disponibile al link: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-immunogenicity-assessment-therapeutic- proteins-revision-1_en.pdf

9. Belleudi V, Trotta F., Addis A, et al. Drug Saf. 2019 Dec;42(12):1437-1447.

10. Ebbers HC, Muenzberg M, Schellekens H. The safety of switching between therapeutic proteins. Expert Opin Biol Ther. 2012;12(11):1473–85.

11. Amato L, Addis A, Saulle R, Trotta F, Mitrova Z, Davoli M. Comparative efficacy and safety in ESA biosimilars vs. originators in adults with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. J Nephrol. 2018;31(3):321–32.

12. Inotai A, Prins CPJ, Csanádi M, et al. Is there a reason for concern or is it just hype? A systematic literature review of the clinical consequences of switching from originator biologics to biosimilars. Expert Opin Biol Ther. 2017;17(8):915–26.

13. Blackstone EA, Fuhr JP. The Economics of Biosimilars. Am Health Drug Benefits. 2013; 6 (8): 469-478

14. Italian Biosimilars Group (IBG). Il mercato italiano dei farmaci biosimilari: dati 2020. Disponibile al link: https://www.egualia.it/it/biosimilari/studi-ed- analisi/biosimilari-in-italia/mercato-italiano-report-2020.html

15. Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). Osservatorio Nazionale sull'impiego dei medicinali. L'uso dei Farmaci in Italia - Rapporto Nazionale Anno 2020. Disponibile al link: https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1542390/Rapporto-OsMed- 2020.pdf

16. AIFA, Analisi del trend del prezzo medio per categoria terapeutica. Disponibile al link: https://www.aifa.gov.it/documents/20142/878552/3_AnalisiPrezzoM edioCategoriaTerapeutica_gen2020-apr2021.pdf

17. Mennini FS et al. The economic impact of biosimilars in Italy: a scenario analysis. Global & Regional Health Technology Assessment. 2019. Volume: 1 –8.

Capitolo III

Farmaci biosimilari: un'opportunità per il trade-off tra innovazione e sostenibilità

A cura di Francesco Saverio Mennini, Professore di Economia Sanitaria e Microeconomia, Direttore EEHTA-CEIS, Facoltà di Economia, Università degli Studi di Roma "Tor vergata". Visiting professor presso Institute for Leadership and Management in Health, Kingston university, London, UK. Presidente SiHTA.

Nel periodo 2020-2021 la pandemia Covid-19 ha innescato delle reazioni comportamentali che hanno investito la sanità del nostro Paese, portandoci a focalizzare tutti gli sforzi sul rallentamento della diffusione dell'infezione e sulla capacità di garantire la miglior assistenza possibile ai cittadini colpiti da questa patologia. In un momento di crisi, però, è necessario ancora di più porre le basi per una reale sostenibilità economica, organizzativa e finanziaria, ripensando il Sistema con maggiore consapevolezza e sulla base di una visione che superi la mera logica del breve periodo. La prima sfida è proprio riuscire a focalizzare le esigenze (bisogni) di medio e lungo termine, dotando il Sistema di una pianificazione sanitaria degna di questo nome. In questa fase critica, innanzitutto, dobbiamo applicare il "modello sanità", facendo in modo che le tecnologie sanitarie (farmaci, dispositivi, modelli organizzativi, ecc.), vengano garantite tempestivamente ai pazienti così da migliorare la loro salute, ma determinando anche un vantaggio per il sistema economico nel suo complesso. Miglioramento in termini di produttività, attrazione degli investimenti, impatto sui consumi, riduzione della spesa sanitaria, sociale e previdenziale e, non da ultimo, sul PIL. Tutto questo, se realizzato, darebbe vita a un nuovo rinascimento tanto del SSN quanto del Sistema di *welfare* nel suo insieme. Al fine di garantire un simile percorso virtuoso, però, è imprescindibile valorizzare correttamente le tecnologie innovative.

Tuttavia, questo non significa che le risorse siano illimitate, naturalmente, e che quindi non esista più il problema della sostenibilità. Al contrario, la vera sfida è proprio quella di trovare un *trade-off* tra innovazione e sostenibilità. L'elemento essenziale per garantire questo *trade-off* è senza dubbio quello di assicurare un quadro programmatico e finanziario che sia certo e stabile, ma anche utilizzare strumenti che permettano il raggiungimento dell'obiettivo della so-

stenibilità quale il disinvestimento.

Proprio il disinvestimento è uno degli strumenti chiave per garantire accesso alle innovazioni e sostenibilità di Sistema. Ma come e dove applicare questa metodica? Sicuramente i biosimilari rappresentano l'esempio paradigmatico del disinvestimento. Infatti, con il termine "biosimilare" viene indicato, così come espresso dall'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) nel suo secondo *Position Paper* del 2018 sui biosimilari, "*un medicinale autorizzato in Europa ad esito di una procedura registrativa, simile a un prodotto biologico di riferimento già autorizzato e per il quale sia scaduta la copertura brevettuale*"[1]. Dunque, i biosimilari sono medicinali simili ai prodotti biologici originatori in termini di qualità, efficacia e sicurezza. Conseguentemente, la perdita della copertura brevettuale dei farmaci biologici permette l'entrata in scena dei biosimilari che sono caratterizzati anche da un prezzo più basso rispetto agli *originator*.

Proprio in un'ottica di disinvestimento e di *trade-off* tra innovazione e sostenibilità, è necessario chiedersi quale può/deve essere l'impatto atteso dall'introduzione dei biosimilari.

Una prima conseguenza, dal punto di vista strettamente economico, è rappresentata da una maggiore concorrenza: si avranno a disposizione maggiori alternative per i pazienti caratterizzate da prezzi più bassi. Una seconda conseguenza è, senza ombra di dubbio, rappresentata da un'aspettativa di importante riduzione dei costi a carico del Sistema Sanitario Nazionale (SSN) che potrebbe permettere quella tanto attesa "liberazione" di risorse che potrà permettere un accesso più rapido ai nuovi farmaci a valore aggiunto per il SSN

[1] AIFA. Secondo Position Paper AIFA sui farmaci Biosimilari, https://www.notiziariochimico-farmaceutico. it/files/2018/05/pp_AIFA_biosimilari_27.03.2018.pdf (ultima data di accesso 7 giugno 2019).

(efficienza allocativa statica). Ancora, lo sviluppo del mercato dei biosimilari può rappresentare un importante stimolo alla produzione di innovazione da parte delle imprese (efficienza allocativa dinamica). Ciò nonostante, un aspetto che molto spesso viene trascurato quando si parla di biosimilari è quello, forse più importante, riferito a un accesso garantito a farmaci efficaci da parte di un numero maggiore di pazienti (tutti quelli che vedevano ritardato l'accesso ai farmaci *originator* in quanto caratterizzati da prezzi più alti, che ne rallentavano l'accesso alla totalità dei pazienti).

L'introduzione dei farmaci biosimilari sul mercato può, quindi, generare nel tempo "risparmi" potenzialmente consistenti nella spesa farmaceutica pubblica e contribuire alla sostenibilità finanziaria dei sistemi sanitari garantendo un maggiore accesso a cure efficaci.

Alcune analisi hanno già dimostrato, sia a livello internazionale[2] che

---

[2] Gulácsi L, Brodszky V, Baji P, et al. The Rituximab Biosimilar CT-P10 in Rheumatology and Cancer: A Budget Impact Analysis in 28 European Countries. Adv Ther 2017: 34(5): 1128–1144.

Jha A, Upton A, Dunlop WC, et al. The Budget Impact of Biosimilar Infliximab (Remsima®) for the Treatment of Autoimmune Diseases in Five European Countries. Adv Ther 2015; 32(8): 742–756.

Aladula MI, Fitzpatricka RW and Chapmana SR. The effect of new biosimilars in rheumatology and gastroenterology specialities on UK healthcare budgets: Results of a budget impact analysis. Res Social Adm Pharm 2019; 15(3): 310–317.

Brodszky V, Baji P, Balogh O, et al. Budget impact analysis of biosimilar infliximab (CT-P13) for the treatment of rheumatoid arthritis in six Central and Eastern European countries. Eur J Health Econ 2014; 15(1): S65–S71.

Brodszky V, Rencz F, Péntek M, et al. A budget impact model for biosimilar infliximab in Crohn's disease in Bulgaria, the Czech Republic, Hungary, Poland, Romania, and Slovakia. Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res 2016; 16(1): 119–125.

nazionale[3], come l'introduzione dei biosimilari possa generare effetti positivi sulla spesa farmaceutica riducendo l'impatto economico per effetto sia dell'utilizzo dei biosimilari, sia della concorrenza nella riduzione di prezzo degli originatori. Ma quali potrebbero essere le conseguenze derivanti dalla combinazione degli effetti cumulati che potrebbero generare i diversi farmaci biologici in scadenza brevettuale? Una stima di questo tipo, che risulta di primaria importanza in ottica di programmazione della spesa farmaceutica a livello nazionale, è stata effettuata in un recente studio[4] dove è stato sviluppato un modello economico "multiscenario" in grado di predire la spesa farmaceutica relativa a otto farmaci biologici con brevetto scaduto, o in scadenza brevettuale, tra il 2015 e il 2020. La stima economica è stata effettuata in un'ottica dell'impatto sul bilancio, ossia il *budget impact*, comparando due scenari alternativi di spesa (mondo senza biosimilari vs mondo con) e ipotizzando diversi livelli di penetrazione dei farmaci biosimilari all'interno del mercato italiano. Tutte le riduzioni di spesa sono state stimate attraverso la dif-

---

[3] Lucioni C, Mazzi S and Caporali R. Analisi di budget impact del biosimilare di infliximab: lo scenario italiano. Global & Regional Health Technology Assessment 2015; 2(2): 78–88.

Rognoni C, Bertolani A and Jommi C. Budget impact analysis of rituximab biosimilar in Italy from the hospital and payer perspectives. Global & Regional Health Technology Assessment [published online June 29, 2018]. doi.org/10.1177/2284240318784289

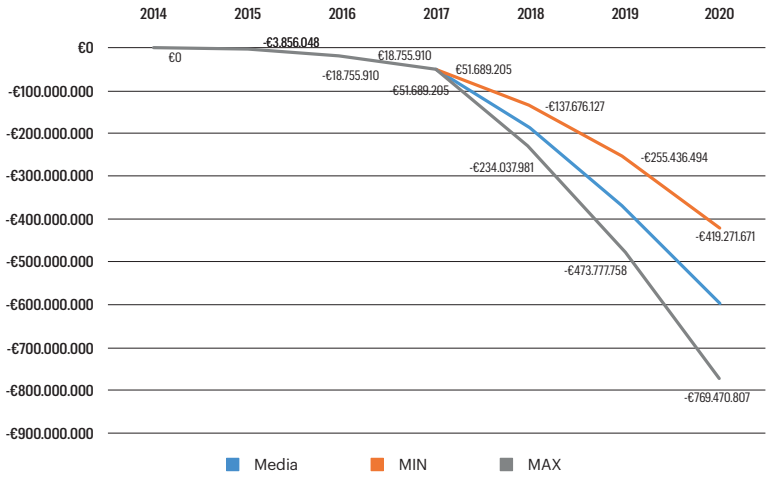
Bonavita L, Capano F and Badagliacca MR. Budget Impact Analysis (BIA) sull'utilizzo dei biosimilari per la regolazione dell'emopoiesi in tre realtà italiane. Boll SIFO 2016; 62(5): 11S–25S.

Marcellusi A, Bianchi L, Gasbarrini A, Valesini G, Mennini FS. Impatto economico dei biosimilari in Italia: passato, presente e futuro di infliximab ed etanercept. Global & Regional Health Technology Assessment, 2017.

[4] Mennini FS, Marcellusi A, Bini C, Rotundo MA, Giunta A, Gasbarrini A, Valesini G, Canonico PL, Novellino E, Orlando V, Mecozzi A, Gamucci T, Pagano L, Di Brino E, Ruggeri M, Cicchetti A. The economic impact of biosimilars in Italy: a scenario analysis. Global & Regional Health Technology Assessment. 2019.

ferenza netta (e percentuale) tra la spesa sostenuta nello scenario senza il biosimilare, rispetto allo scenario in cui il biosimilare risulta presente sul mercato. Complessivamente, nel corso dei sei anni in cui sono disponibili i biosimilari delle molecole considerate, si potrebbero ottenere risparmi cumulati fino a € 769 milioni (Figura 1).

Figura 1 - Risparmi cumulati



Fonte: Mennini FS, Marcellusi A, Bini C, Rotundo MA, Giunta A, Gasbarrini A, Valesini G, Canonico PL, Novellino E, Orlando V, Mecozzi A, Gamucci T, Pagano L, Di Brino E, Ruggeri M, Cicchetti A. The economic impact of biosimilars in Italy: a scenario analysis. Global & Regional Health Technology Assessment. 2019.

Da questi risultati emerge con forza come i biosimilari rappresentano uno strumento importante per garantire, da una parte, il tanto decantato disinvestimento e, dall'altra, per liberare risorse a supporto di terapie innovative (efficienza allocativa statica). Ancora e conseguentemente, i biosimilari vanno considerati come un'impor-

tante “opportunità” in quanto, da una parte, generano una riduzione dei costi e, soprattutto, dall’altra, permettono di esplorare un nuovo segmento del mercato farmaceutico accompagnato dalla possibilità di curare un numero maggiore di pazienti in trattamento con farmaci biologici a prezzi più accessibili.

Le premesse, alla luce dei risultati ottenuti dalle analisi più recenti, affinché si possa garantire un simile percorso virtuoso, sembrano esserci tutte. Infatti, nel corso degli ultimi anni, si è notata una riduzione molto forte degli ostacoli che caratterizzavano il mercato dei biosimilari. Come evidenziato dalle ultime analisi, a partire dal 2019, si è registrato il “sorpasso” dei biosimilari nei confronti dei biologici *originator*. Il problema principale, però, è rappresentato dal fatto che non sempre le risorse aggiuntive provenienti dalle riduzioni di costo generate dai biosimilari vengono reinvestite per finanziare l’innovazione. Questo rappresenterebbe il vero cambio di paradigma. Un cambio di prospettiva che preveda una visione d’insieme, accompagnata dal disinvestimento, così da poter generare risorse economiche. Non è necessario ridurre la spesa, ricorrere a tetti di spesa scollegati dal fabbisogno, ma piuttosto ricorrere al disinvestimento, alla rivalutazione in tecnologie efficaci ed efficienti (principi di costo-efficacia) così da garantire il *trade-off* tra innovazione e sostenibilità.

Sostenibilità non vuol dire tagli lineari. Il soddisfacimento dei bisogni non deriva dal taglio della spesa.

Capitolo IV

Farmaci biosimilari: un'opportunità in più per il paziente

Breve tavola rotonda con i massimi responsabili delle associazioni pazienti area oncologia e reumatologia

Come per i farmaci tradizionali, anche nel mondo dei farmaci biologici il ruolo e il pensiero delle associazioni pazienti è importante e, in questo caso, quelle legate alle patologie oncologiche e reumatologiche sono alcune fra le dirette interessate. Il loro coinvolgimento è dunque necessario per approfondire il tema in modo complessivo.

Partendo dal *Position Paper* sui farmaci biosimilari di AIFA, sappiamo che con il termine "biosimilare" viene indicato un medicinale, autorizzato in Europa a esito di una procedura registrativa, simile a un prodotto biologico di riferimento già autorizzato e per il quale sia scaduta la copertura brevettuale. È noto anche che un biosimilare e il suo prodotto di riferimento, essendo ottenuti mediante processi produttivi differenti, non sono identici, ma essenzialmente simili in termini di qualità, sicurezza ed efficacia.

Ne consegue che l'eventuale decisione clinica di eseguire uno *switch* terapeutico (da un farmaco originatore a un farmaco biosimilare, oppure da un farmaco biosimilare al farmaco originatore, oppure ancora da un farmaco biosimilare a un altro farmaco biosimilare) in un paziente già in trattamento deve essere attentamente valutato dal medico, che rimane il responsabile della prescrizione e, eventualmente, avvenire solo dopo un'attenta informazione al paziente, seguita anche dal monitoraggio per l'insorgenza di eventuali effetti collaterali.

Su questo e altri aspetti abbiamo coinvolto alcune delle associazioni pazienti più importanti. Silvia Tonolo, presidente ANMAR (Associazione Nazionale Malati Reumatici), non ha dubbi in merito, rimarcando come la posizione dell'associazione che presiede sia sempre stata "molto chiara" e cioè: "*La scelta terapeutica deve essere fatta dal medico in condivisione con il paziente: anche il nostro position paper di qualche anno fa lo aveva sottolineato*". Insomma, sembrerebbe banale dirlo, eppure ci sono ancora situazioni poco chiare.

"Succede infatti che in molte realtà regionali non venga messa in pratica la scelta terapeutica concordata; non a caso molte delibere regionali hanno minato la scelta terapeutica migliore per il paziente esclusivamente per una questione meramente economica. L'avvento dei farmaci biotecnologici ha cambiato la vita ai pazienti reumatologici, ha migliorato la loro qualità di vita, tanto che si è cominciato a parlare di remissione della malattia. Nel tempo, poi, con la scadenza dei brevetti di diversi farmaci biologici, sono stati introdotti in commercio molti biosimilari con conseguente riduzione dei costi di queste terapie".

Secondo ANMAR, "*rimane sempre la storia e l'anamnesi del paziente ad orientare il medico nella scelta terapeutica più adatta al paziente: questo lo sottolineiamo perché non sempre il farmaco adatto è un farmaco biologico, di cui è disponibile un biosimilare, ma potrebbe essere un farmaco di sintesi chimica o una molecola nuova in commercio. Certo, ci sono farmaci che costano di più, ma che se prescritti in breve tempo possono migliorare la qualità di vita del paziente e possono anche aumentare la sostenibilità perché i costi indiretti diminuiscono (meno assenze al lavoro, minor impatto sui caregiver, ecc)*".

Da sottolineare come ANMAR abbia detto 'No' al cambio delle terapie reumatologiche per motivi meramente economici, ma solo su basi mediche e terapeutiche come è per i farmaci biosimilari.

In questa occasione, è stato presentato anche un nuovo documento redatto dalla SIR (Società Italiana di Reumatologia) insieme ad altre sette Società Scientifiche italiane, in cui gli specialisti sono intervenuti su due recenti delibere dell'USL Toscana Nord-Ovest e della Regione Lazio. È una battaglia che SIR, come ANMAR, sta portando avanti in tutta Italia da oltre cinque anni: "*Se i cambi dei piani tera-*

peutici sono dettati solo da motivi di carattere economico e non da una reale esigenza medica siamo contrari, altrimenti ovviamente no". Queste sono le domande a cui rispondere prima di ogni prescrizione terapeutica: *"La scelta è personalizzata in base alla storia e all'anamnesi del paziente? È giusto condividere con il paziente la scelta terapeutica? Rimane fondamentale il diritto del medico specialista a prescrivere al paziente la terapia che ritiene migliore secondo logiche di medicina personalizzata"*.

Come rimarca anche il professore Mauro Galeazzi, Responsabile scientifico dell'Osservatorio CAPIRE ANMAR, *"al paziente va sempre garantita la migliore terapia possibile, cioè quella che può dargli i maggiori benefici, non la meno gravosa per i conti pubblici"*. Senza dimenticare poi che *"i malati reumatologici stanno ancora vivendo delle difficoltà causate dal Covid-19, che ha in parte compromesso l'ordinaria assistenza sanitaria soprattutto nei primi mesi della pandemia"*.

Per Silvia Tonolo è importante anche che *"l'Agenzia Italiana del Farmaco, il Ministero della Salute e tutte le Istituzioni locali imparino ad ascoltare le sollecitazioni dei pazienti e degli specialisti per assicurare sempre la continuità di cura"*.

Antonella Celano, presidente nazionale APMARR (Associazione Nazionale Persone con Malattie Reumatologiche e Rare) mette il dito nella piaga su una questione sulla quale si batte da anni. Del resto, la posizione dell'Associazione è perfettamente in linea con quanto evidenziato da Farmindustria a suo tempo. *"I farmaci biosimilari usati in modo appropriato possono essere uno strumento per liberare risorse da allocare per un rapido e universale accesso all'innovazione in campo farmacologico; ma la scelta di utilizzare il farmaco, originator o biosimilare, deve essere del medico e non può essere*

guidata da criteri economicistici", ci dice Antonella. Certo, non devono mancare elementi di chiarezza e trasparenza: il paziente deve essere sempre informato dal medico sulla motivazione della scelta della terapia che gli viene prescritta, con l'indicazione se si tratta di un farmaco *originator* o un biosimilare. "*Il paziente deve avere tutte le opportunità terapeutiche che la scienza e la medicina mettono a disposizione:*" - ribadisce Antonella Celano - "*questo è importante per tutti i malati reumatici, visto che incide in modo determinante sulla qualità della vita e le aspettative future*". Certamente la libertà prescrittiva non deve avere vincoli o limiti di tipo economico, magari anche diversi tra una Regione e un'altra. "*L'uso appropriato dei biosimilari deve avere come obiettivo la salute del paziente, al quale va in ogni caso salvaguardato il diritto alla continuità terapeutica se già in trattamento, anche quando il trattamento prevede una ciclicità della terapia",* ribadisce Celano. Un principio che, insieme a quello della libertà prescrittiva del medico, è sancito nella Legge di Bilancio 2017 che ha stabilito, inoltre, che *"non è consentita la sostituibilità automatica tra un farmaco biologico di riferimento e un suo biosimilare né tra biosimilari"* e ha previsto lo strumento dell'accordo quadro per garantire ai pazienti l'accesso alle terapie disponibili. I benefici dei biosimilari in molti casi non sono in discussione; purtroppo, però, c'è ancora molta confusione a riguardo, "*sono ancora diverse le persone con le quali entriamo in contatto che ci chiedono chiarimenti in merito e, probabilmente, serve una maggiore comunicazione per ampliare la conoscenza su questi farmaci*".

Dal punto di vista dei malati oncologici, AIMaC (Associazione Italiana Malati di Cancro), presieduta dal professor Francesco De Lorenzo, è sulla stessa linea: "*Le decisioni relative a una prescrizione devono basarsi sul confronto tra paziente e medico, che deve prendere in considerazione le differenze tra i farmaci, le opzioni terapeutiche*

disponibili, la sicurezza, i rischi e i vantaggi. Ad oggi, i dati relativi al numero di pazienti che sono passati dal farmaco originatore al biosimilare (e viceversa) nella pratica clinica sono limitati. È quindi importantissimo parlare di questa evenienza con il proprio medico di fiducia, che potrà garantire un parere competente e prenderà una decisione in base alle proprie conoscenze mediche. Inoltre, alla domanda più frequente se nel trattamento di una stessa patologia i biosimilari possano essere presi allo stesso dosaggio del farmaco originale e con la stessa frequenza, la risposta è affermativa: i biosimilari devono essere utilizzati alla stessa dose prevista per il farmaco originator nel trattamento delle stesse patologie".

Per l'AIMaC sono sei i punti chiave da evidenziare:

1. i farmaci biologici si sono dimostrati molto efficaci perché forniscono un'azione mirata nel trattamento della malattia con minori effetti negativi sulle cellule sane. Questo porta a minori effetti collaterali;

2. un biosimilare, che è un farmaco simile al prodotto biologico di riferimento già autorizzato e per il quale sia scaduta la copertura brevettuale, è sviluppato come alternativa più sostenibile rispetto al farmaco biologico originario. In Italia le procedure di definizione del prezzo e della rimborsabilità prevedono che il prezzo dei prodotti biosimilari sia determinato a un valore di prezzo inferiore almeno del 20% rispetto a quello del prodotto biologico di riferimento;

3. data la complessità intrinseca dei farmaci biologici e dei loro processi produttivi, che non consentono di replicare in modo identico la microeterogeneità molecolare, un medicinale biosimilare viene approvato quando è stato dimostrato che tale

variabilità naturale non influisce su attività biologica, qualità, efficacia e sicurezza;

4. i farmaci biologici sono commercializzati da più tempo rispetto agli analoghi biosimilari. Per questa ragione, è disponibile un maggior numero di dati relativi agli effetti della terapia e al profilo di sicurezza e tollerabilità;

5. sia i farmaci biologici sia i biosimilari sono sottoposti a rigorosi studi clinici prima di poter essere messi in commercio;

6. la scelta terapeutica, dal punto di vista etico e legale, è di esclusiva responsabilità del medico, che dovrà poter valutare liberamente e caso per caso le migliori modalità di trattamento per il singolo paziente, avendo preventivamente informato il paziente tramite consenso informato.

L'importanza dei farmaci biosimilari viene evidenziata anche dall'AIOM (Associazione Italiana Oncologia Medica), come ci riferisce il segretario nazionale Massimo Di Maio. "*La disponibilità dei prodotti biosimilari per la pratica clinica,* – afferma - *generando concorrenza rispetto ai prodotti originatori, rappresenta un fattore rilevante per il mantenimento della sostenibilità economica dei servizi sanitari e le risorse economiche 'liberate' grazie all'introduzione e all'impiego dei biosimilari possono essere reinvestite per garantire l'accesso a farmaci antitumorali ancora più innovativi*". Insomma, i biosimilari sono l'anticamera del futuro. Un futuro che sia sempre con il paziente al centro, con le Associazioni sempre pronte a sostenere e favorire tutto quello che per i malati possa rappresentare, domani più di oggi, un'opportunità di cura in più.

"Equivalenti e biosimilari, il futuro dei farmaci passa da qui"

www.weinform.it

ISBN 979-12-80902-01-6

Finito di stampare nel mese di **aprile 2022**
da Arti Grafiche Boccia SpA - Salerno

La pandemia da Covid-19 ha sicuramente avuto un effetto dirompente sulla nostra capacità conoscitiva sui farmaci e sui vaccini. Ma le informazioni che si trovano, soprattutto in Rete, sono sempre corrette? Quando si parla di salute e sanità, verifica delle fonti e linguaggio divulgativo sono gli elementi imprescindibili per fornire una corretta informazione che possa altresì essere facilmente fruibile e comprensibile anche per il grande pubblico. Da tempo, poi, volevo fare qualcosa sui farmaci equivalenti e biosimilari, sulle loro caratteristiche e potenzialità. Ed ecco spiegato il perché di questo libro. In un mondo che corre veloce come quello che stiamo vivendo spesso diamo per scontato termini o espressioni che invece non conosciamo appieno. E in questo caso specifico (farmaci equivalenti e biosimilari appunto) l'idea era quella di realizzare un libro che potesse essere di aiuto a tutti, pazienti *in primis*. Come ben evidenzia la ricerca svolta tra i cittadini, ad esempio, si dimostra come, se l'informazione fosse chiara e precisa, anche l'atteggiamento e la propensione al consumo dei farmaci equivalenti sarebbe diverso. Perché un paziente informato è sicuramente più forte.

ISBN 979-12-80902-01-6

9 791280 902016

Con il contributo non condizionato

EG® STADA GROUP | STADA Caring for People's Health