ABOUTBOOKS

Sostenibilità in trapiantologia. Immunosoppressori equivalenti

Sostenibilità in trapiantologia. Immunosoppressori equivalenti

ABOUTBOOKS

Indice

Sostenibilità in trapiantologia. Immunosoppressori equivalenti

<i>Premessa</i> Per una sana cultura dell'equivalente. Anche nell'immunosoppressione Walter Gatti	5
<i>Introduzione</i> Equivalenti e immunosoppressori: da dove si parte? Achille Caputi	9
<i>Capitolo 1 – Panorama attuale sul farmaco equivalente</i> Percezione della comunità sociale italiana e del mercato sugli equivalenti Michele Uda	17
Dal punto di vista del medico di medicina generale Claudio Cricelli	23
Farmaci equivalenti e immunosoppressione: una prospettiva farmacologica sui tacrolimus generici Armando Genazzani	27
Equivalenti e appropriatezza prescrittiva: limiti dell'informazione e della formazione Gabriele Peperoni	32
<i>Capitolo 2 – Analisi sul trapianto e sulla terapia immunosoppressiva con farmaci equivalenti</i> Considerazione sugli immunodepressori equivalenti nel trapianto renale Giuseppe Segoloni, Piero Stratta	35
Esperienza clinica del trattamento immunosoppressivo con equivalente Piero Stratta	42
Sostenibilità ed equivalenza tra realizzabilità e ostacoli Teresa Papalia	45

<i>Capitolo 3 – La gestione del paziente trapiantato: l'esperienza dei clinici</i>	
<i>Chiara Finotti</i>	
Intervista a Paolo Reggiani	49
Intervista a Silvio Sandrini	55
Intervista a Giacomo Colussi	60
<i>Capitolo 4 – Sostenibilità economica e innovazione</i>	
<i>Più fiducia agli equivalenti off-patent</i>	65
<i>Nicola C. Salerno</i>	
I farmaci generici equivalenti in generale e nei post-trapiantati: sostenibilità e innovazione	69
<i>Nello Martini</i>	
<i>Conclusione</i>	
Equivalenti nei trapianti, un presente e un futuro possibili	77
<i>Hubert Puech d'Alissac, Fabio Presutti</i>	

Più fiducia agli equivalenti *off-patent*

Nicola C. Salerno, Centro studi competitività e Regolazione dei Mercati (CeRM)

In Italia, negli ultimi anni, la diffusione degli equivalenti economici dei farmaci *off-patent* ha compiuto alcuni progressi. I volumi restano tuttavia, anche nel caso specifico degli equivalenti in ambito immunosoppressione, lontani dai livelli di penetrazione degli Stati Uniti e dei principali partner europei, soprattutto nelle statistiche che opportunamente prendono in considerazione i prodotti immessi sul mercato da soggetti in alcun modo collegati all'originatore e pronti a fare concorrenza sul prezzo (strategia à la Bertrand).

Sono tre le ragioni di fondo che concorrono a spiegare il sottodimensionamento degli equivalenti economici degli *off-patent*¹:

- sul fronte dei farmaci di fascia "A", incide l'assetto della distribuzione al dettaglio, le cui regole rendono conveniente per il farmacista la commercializzazione (e quindi la detenzione in magazzino) dei prodotti più costosi in termini sia di prezzo per *standard unit* sia di *packaging*. Un simile comportamento si ritrova anche nella fascia "C" con obbligo di prescrizione e potrà essere neutralizzato solo da una riforma completa e organica che superi i limiti della pianta organica e dei divieti di accesso alla proprietà per non farmacisti. Questo "collo di bottiglia" disincentiva l'ingresso di nuovi produttori/prodotti e smorza la concorrenza effettiva e potenziale;
- sul fronte dei farmaci "H", un fattore di freno viene dalla poca trasparenza della *governance* e della contabilità di Aziende sanitarie locali (Asl) e Aziende Ospedaliere (AO). Se finalmente si mettessero da parte strumenti anomali di controllo della spesa, come i prontuari farmaceutici locali, e se al costo del trattamento farmacologico fosse data separata evidenza all'interno delle tariffe DRG, gli incentivi di medici e amministratori a utilizzare gli equivalenti più economici tra gli *off-patent* sarebbero più forti e le loro scelte valutabili. L'Italia manca, però, di un vero e proprio sistema di *screening ex-post* delle pratiche farmacologiche negli ospedali, per individuare *best practice* e diffondere informazione scientifica con attenzione anche alla *cost-effectiveness*;
- la terza ragione, più generale, è una certa diffidenza che i cittadini, ma anche alcuni professionisti, continuano a mantenere nei confronti dell'equivalente, spesso ritenuto una copia di qualità inferiore, non all'altezza di replicare tutte le potenzialità terapeutiche dell'originatore a brevetto scaduto. Questi timori coinvolgono il comparto dei prodotti commercializzati sul territorio e si riscontrano anche negli ospedali, qui motivati anche dal fatto che le terapie farmacologiche sono mediamente più complesse e i medici tendono, in buona fede, a dare il più elevato livello di protezione.

¹Su questi temi il CeRM ha lavorato tanto negli ultimi anni. I lavori sono liberamente disponibili al sito web www.cermlab.it, tra l'altro da poco ristrutturato.

² A tale proposito, le parole del Presidente Monti, in occasione dell'inaugurazione di un centro dedicato alla biomedicina a Palermo il 27 novembre u.s., sono tanto giunte chiare quanto urgenti: "Potremmo non riuscire più a garantire le prestazioni del Ssn se non si trovano nuove forme di finanziamento".

³ Combinato con esenzioni e abbattimenti per tenere conto delle condizioni sanitarie ed economiche del singolo e del suo nucleo familiare. Per un'analisi descrittiva delle proprietà positive degli strumenti di regolazione del settore farmaceutico, cfr. Pammolli e Salerno (2004), "Strumenti di regolazione del settore farmaceutico: un'analisi ragionata", liberamente disponibile su www.cermlab.it.

A questi tre ordini di ostacoli si devono trovare soluzioni concrete, perché la diffusione degli equivalenti economici è destinata a svolgere un ruolo essenziale nella *governance* della spesa farmaceutica. È la leva ottimale per bilanciare due obiettivi altrimenti destinati a entrare in contrasto tra loro: da un lato l'adeguatezza dell'offerta dei farmaci, intesa sia come rinnovamento di pari passo con gli avanzamenti scientifici e tecnologici, sia come equità di accesso da parte di tutti i cittadini; dall'altro, la sostenibilità finanziaria, messa a dura prova dai costi crescenti dei prodotti innovativi (biotecnologici, salvavita, antitumorali) e dai problemi di bilancio che tutti i *welfare systems* stanno sperimentando a causa dell'invecchiamento della popolazione combinato al rallentamento dei potenziali di crescita delle economie².

Gli equivalenti economici offrono la possibilità di una rigenerazione interna al sistema del farmaco. Scaduto il brevetto dell'originatore, la concorrenza tra copiatori *off-patent* abbate i prezzi di vendita al livello dei costi efficienti di produzione, permettendo al sistema sanitario risparmi da riallocare nell'acquisto di prodotti innovativi. Inoltre, sugli equivalenti economici risulta più facilmente praticabile il *copy* in percentuale del prezzo, uno degli strumenti regolatori che l'analisi economica, teorica ed empirica, suggerisce per stimolare la responsabilizzazione individuale nell'accesso alla prestazione e l'aderenza terapeutica³. In fascia "A", il *copy* percentuale andrebbe opportunamente combinato con il funzionamento del *reference pricing*⁴. In fascia "H", una volta data separata evidenza del costo dei trattamenti farmacologici all'interno dei DRG, il *copy* potrebbe trovare applicazione anche qui, e tanto maggiore la diffusione degli equivalenti economici, tanto più praticabile il *copy* senza pesare eccessivamente sui bilanci delle famiglie. Da questo punto di vista, gli equivalenti economici rappresentano un tassello importante di quell'universalismo selettivo che sarà parola d'ordine obbligata per i sistemi sanitari e di *welfare* del futuro.

In fascia "H", l'approvvigionamento dei medicinali avviene tramite asta gestita, a seconda del modello prevalente sul territorio, da ASL, AO, raggruppamenti di ASL o di AO. Per definizione, l'asta mira a ottenere, a parità di tipologia e di qualità del prodotto domandato, il minimo prezzo di fornitura. Dovrebbe essere la cornice istituzionale e regolatoria più adatta allo sviluppo del comparto degli equivalenti che, per definizione, competono sul prezzo unitario per maturare margini di ricavo su grandi volumi quali quelli delle commesse di ASL/AO o dei centri unici di acquisto serventi molteplici strutture ospedaliere. Non è, invece, ciò che normalmente si osserva e bisognerebbe probabilmente rivedere le modalità con cui sono redatti i capitolati di fornitura per adottare, nei casi in cui la richiesta riguardi farmaci *off-patent*, schemi omogeni su tutto il territorio nazionale, che diano adeguato spazio all'offerta equivalente,

mettendola sullo stesso piano dell'originatore di cui è copia e creando, *mutatis mutandis*, un meccanismo simile al *reference pricing* di fascia "A".

Sul piano regolatorio, lo snodo è proprio qui: la condivisione di una definizione di equivalenza che, garantendo la totale sovrapposibilità delle copie rispetto a un originatore a brevetto scaduto, possa essere incorporata *de iure* in tutti gli atti di governo/amministrazione delle strutture ospedaliere, continuando comunque a lasciare spazio, caso per caso, a obiezioni motivate dei medici.

In fascia "A" una siffatta definizione di equivalenza esiste. La legge n. 405 del 2001 (art. 7) stabilisce che "[...] il farmacista, in assenza dell'indicazione di insostituibilità (apposta dal medico prescrivente), consegna (al paziente-consumatore) il farmaco (equivalente) avente prezzo più basso, disponibile nel normale circuito distributivo regionale [...]". Se il medico prescrivente vieta la sostituzione (con apposita specificazione in ricetta), o se il cliente-paziente la rifiuta di sua volontà, la differenza tra il prezzo del prodotto acquistato e quello minimo rimane a carico del privato cittadino acquirente. La legge n. 178 del 2002 (art. 9) ha poi ribadito la seguente definizione di equivalenza: "uguale composizione in principi attivi, via di somministrazione, forma farmaceutica, modalità di rilascio, numero di unità posologiche e dosi unitarie". Ha inoltre ristretto l'applicazione del *reference pricing* ai prodotti non coperti da brevetto sul principio attivo. I cluster in fascia "A" non possono che contenere medicinali che soddisfano la massima sostituibilità, di tipo chimico, terapeutico e biologico: devono avere in comune composizione chimica, via di somministrazione (enterale, parenterale, inalatoria, transcutanea ecc.), forma (capsula, compressa, granulato, supposta, preparazione parenterale ecc.), dosaggio per unità (intensità di principi attivi) e modalità di rilascio (quantità e velocità con le quali i principi attivi pervadono l'organismo umano). Questa definizione si applica anche alle liste di trasparenza per i farmaci di fascia "C" con obbligo di prescrizione. In fascia "H" il riferimento normativo principe è il D.Lgs. n. 219 del 2006, che ha recepito la Direttiva Europea 2001/83/CE, introducendo una definizione generale, che vale per tutti i medicinali e che dovrebbe essere di guida anche nell'interpretazione autentica della norma sui cluster di fascia "A". L'art. 10 comma 5 recita: "[Si definisce equivalente] un medicinale che ha la stessa composizione qualitativa e quantitativa di sostanze attive e la stessa forma farmaceutica del medicinale di riferimento, nonché una bioequivalenza con il medicinale di riferimento dimostrata da studi appropriati di biodisponibilità". La definizione è la più precisa e restrittiva possibile: stessa composizione chimica, stessa forma, stesso rilascio, stesso dosaggio (tutte caratteristiche quali-quantitative), ma soprattutto stessa biodisponibilità, che implica gli stessi ritmi ai quali la stessa quantità di principi attivi viene assorbita dall'organismo e resa disponibile a svolgere la funzione terapeutica. Il concetto di biodisponibilità coinvolge anche gli eccipienti⁵ che influenzano la

⁴A carico del cittadino la differenza intera tra il prezzo del farmaco prescelto e il prezzo del più economico equivalente all'interno del cluster di *reference pricing*, più il copay in percentuale del prezzo di quest'ultimo. Ovviamente, nel caso la scelta andasse direttamente al più economico nel cluster, resterebbe a carico del cittadino solo il copay percentuale.

⁵Alcune obiezioni dei medici sorgono proprio per le possibili differenze negli eccipienti. Sottovalutate dai non esperti e di minore rilevanza per i medicinali con bassi dosaggi, possono invece diventare importanti per i medicinali impiegati all'interno dei DRG e in trattamenti farmacologici complessi.

⁶La ciclosporina è un principio attivo con effetto immunosoppressivo, utilizzato per modulare la risposta immunitaria dell'organismo. Derivata dai prodotti di alcuni miceti, assieme a tacrolimus (FK506) è uno dei principali agenti terapeutici impiegati per bloccare il rigetto di trapianto allogenico.

⁷Negli ultimi anni, il numero di farmaci di origine biotecnologica è aumentato in modo esponenziale. Ormai esistono farmaci biotech contro diversi tipi di cancro (hanno preso il posto di radio- e chemioterapie), diabete mellito, malattie infettive, malattie cardiovascolari, neurologiche, respiratorie e autoimmuni. Questi farmaci sono il risultato di processi produttivi sofisticati. La scadenza dei brevetti dei primi farmaci di origine biotecnologica e la conseguente comparsa di prodotti biosimilari stanno ponendo numerosi quesiti alle autorità sanitarie di tutto il mondo, soprattutto per quanto riguarda la definizione di sostituibilità.

stabilità del medicinale, la conservazione, le possibilità di somministrazione e la velocità di rilascio. Quest'ultima osservazione (sugli eccipienti) non deve restare solo un'interpretazione degli esperti, ma trovare effettiva applicazione, se serve anche attraverso una chiarificazione del Legislatore.

Sotto questa definizione di equivalenza, la sostituibilità può avvenire in totale sicurezza per il paziente e le precauzioni spostarsi da infondate questioni di principio (la copia raggiunge il livello dell'originatore?, la marca implica sempre maggiore qualità? ecc.) alla verifica del possesso di tutte le caratteristiche, ai controlli periodici sui lotti, alla valutazione clinica continua (invero passaggi importanti per tutti i farmaci, senza distinguo tra originatore, *branded* ed equivalenti economici).

Fare chiarezza sulle condizioni di uguale efficacia e sicurezza degli equivalenti serve a far maturare l'opinione pubblica, a sciogliere i dubbi di una parte dei medici e a favorire una maggiore diffusione sia nel comparto territoriale, dove il nodo delle farmacie va definitivamente sciolto, sia in quello ospedaliero, dove da qualche tempo stanno approdando prodotti impiegabili anche per trattamenti farmacologici all'interno di DRG complessi (si pensi, per fare un esempio, alle ciclosporine per attuare il rigetto post-trapianto⁶).

L'affermarsi degli equivalenti e di una sana concorrenza di prezzo tra prodotti *off-patent* non deve essere vista con timore dalle case farmaceutiche maggiori. L'efficientamento è necessario anche per poter destinare risorse all'acquisto di prodotti innovativi, garantendo prezzi adeguati al loro contenuto di R&S e sperimentazione. Familiarizzare i cittadini e il Servizio sanitario nazionale (Ssn) con gli equivalenti economici serve a creare spazio per i nuovi farmaci, soprattutto i biotecnologici per i quali la definizione di equivalenza (la biosimilarità) sarà, quando ne scadranno i brevetti, molto più complessa e sfaccettata⁷.