

IMPORTANZA DELLA CONTINUITÀ TERAPEUTICA

Mauro Galeazzi

IL CASO DI UN CLINICO

Alcuni anni fa l'Assessorato di una Regione emana una deliberazione con la quale si invitano i medici prescrittori a utilizzare un biosimilare invece dell'originator anche in pazienti che sono da anni in trattamento e stanno bene avendo ottenuto un ottimo equilibrio della loro artrite.

Il prescrittore X è indotto a fare gli switch del farmaco in circa 27 pazienti, tutti con malattia in remissione completa da molti anni.

Nell'arco di 3 mesi 7 pazienti mostrano una ripresa della malattia, debbono abbandonare la terapia, riprendere cortisonici e in alcuni il ritorno al farmaco originator non induce nuovamente la remissione.

Un paziente, particolarmente suscettibile, invia una lettera di protesta all'assessore, l'assessore chiede spiegazioni al DG della Azienda in cui il fatto si è verificato, il DG, chiede spiegazioni al DS (che tutti i giorni controllava, tramite il farmacista di turno, lo stato della sostituzione dei farmaci).

Il DS risponde che l'«evento avverso» si è verificato e che la responsabilità è tutta del prescrittore X che ha redatto la prescrizione

l'avvocato suggerisce di denunciare il medico ma il paziente rifiuta **CONFERMANDO DI ESSERE STATO INFORMATO**

- Oggetto: deliberazione G.R. n. 960 del 6.9.2017, pubblicata sul BURT – parte seconda n. 38 del 20.9.2017.

Al punto 5) che << *In ogni Azienda sanitaria regionale è istituito un **organismo collegiale** preposto alla valutazione delle istanze per l'acquisizione da ESTAR dei prodotti diversi da quelli aggiudicati costituito da un **farmacista, dal Direttore del Dipartimento** dal quale afferisce il centro richiedente utilizzatore, **dal Direttore sanitario e da una unità di personale amministrativo** con funzione di segreteria. All'istanza di acquisizione, redatta e presentata nel rispetto della normativa sulla privacy, di un prodotto diverso da quelli aggiudicati deve essere data risposta dall'organismo collegiale di norma entro sei giorni dal deposito dell'istanza presso la segreteria del suddetto organismo. In caso di positivo riscontro a cura della segreteria viene inoltrata all'ESTAR, nel rispetto della vigente normativa sulla privacy, l'autorizzazione per l'acquisizione del prodotto non aggiudicato. ESTAR provvede ad acquisire il prodotto non aggiudicato e a renderlo visibile e richiedibile, nel più breve tempo possibile, al centro di prelievo aziendale utilizzatore richiedente in conformità a quanto riportato al punto 4.c) (enfasi aggiunta).*



Andrea Fontanella
Andrea Fontanella
Presidente FADOI



Giorgio Sesti
Giorgio Sesti
Presidente SID



SOCIETÀ ITALIANA DI FARMACOLOGIA

Giorgio Cantelli Forti
Giorgio Cantelli Forti
Presidente SIF



Loreto Gesualdo
Loreto Gesualdo
Presidente SIN



Mauro Galeazzi
Mauro Galeazzi
Presidente SIR



Walter Agno
Walter Agno
Presidente Siset

Documento Congiunto su norma biologici biosimilari contenuta nell'art. 1 comma 407 della Legge n. 232/2016

Le società scientifiche firmatarie del documento in oggetto, nell'esprimere piena soddisfazione per una legge che giunge finalmente a regolamentare l'utilizzo razionale ed appropriato dei farmaci biologici, ritengono di dover fornire alcune motivate considerazioni scientifiche per una corretta ed omogenea applicazione della norma su tutto il territorio nazionale.

A tal fine si esplicitano i seguenti principi condivisi:

1) Autonomia decisionale del medico

In riferimento all'articolo 15, comma 11-quater della Legge n. 135/2012, così come modificata dalla Legge n. 232/2016, si ritiene inderogabile il principio dell'autonomia decisionale del medico nella scelta del farmaco che si basa su due punti cardine: appropriatezza terapeutica e responsabilità prescrittiva (erariale e legale) di esclusiva competenza del medico, che altrimenti ne verrebbe sollevato.

2) Continuità terapeutica

In riferimento alla lettera b dell'articolo 15, comma 11-quater della Legge n. 135/2012, così come modificata dalla Legge n. 232/2016, si specifica che per continuità terapeutica si intende non solo la terapia ininterrotta ma anche la terapia a cicli e/o ripetitiva. La continuità terapeutica si basa su efficacia e sicurezza della cura che costituiscono di per sé la motivazione per la continuità terapeutica, senza necessità di giustificazione aggiuntiva.

Questi principi irrinunciabili sono da ritenersi sempre validi indipendentemente dal numero dei medicinali a base dello stesso principio attivo presenti sul mercato.

Il criterio che guida la scelta del farmaco biologico è fondamentalmente sostenuto dall'esperienza scientifica acquisita e da quella personale del clinico che ne ha la responsabilità.

Firenze, **06 NOV. 2017**

Prot. n. 150258

DG

Ai Direttori di Dipartimento

Alle Farmacie Ospedaliere

Ai Direttori Sanitari di Presidio Ospedaliero



Azienda USL Toscana centro

Oggetto: Comunicazione relativa all'aggiornamento sulle modalità di gestione della prescrizione dei farmaci biosimilari.

Tenuto conto che attualmente la tendenza dei clinici è quella di impiegare maggiormente i biosimilari nei pazienti naive e che l'intercambiabilità del biosimilare in pazienti già in terapia si sta sviluppando parimenti alla disponibilità di informazioni sull'efficacia e sicurezza dello switch come documentato e provato dalla recente letteratura scientifica nazionale ed internazionale.

Consensus-based recommendations for the use of biosimilars to treat rheumatological diseases

Jonathan Kay,¹ Monika M Schoels,² Thomas Dörner,³ Paul Emery,⁴ Tore K Kvien,⁵ Josef S Smolen,^{2,6} Ferdinand C Breedveld,⁷ on behalf of the Task Force on the Use of Biosimilars to Treat Rheumatological Diseases

Table 1 Overarching principles (A–E) and consensus recommendations (1–8) for biosimilars

		Agreement* (%)	Level of evidence†	Grade of recommendation‡
Overarching principles				
A.	Treatment of rheumatic diseases is based on a shared decision-making process between patients and their rheumatologists.	100	5	D
B.	The contextual aspects of the healthcare system should be taken into consideration when treatment decisions are made.	100	5	D
C.	A biosimilar, as approved by authorities in a highly regulated area, is neither better nor worse in efficacy and not inferior in safety to its bio-originator.	88	5	D
D.	Patients and healthcare providers should be informed about the nature of biosimilars, their approval process, and their safety and efficacy.	96	5	D
E.	Harmonised methods should be established to obtain reliable pharmacovigilance data, including traceability, about both biosimilars and bio-originators.	100	5	D
Consensus recommendations				
1.	The availability of biosimilars must significantly lower the cost of treating an individual patient and increase access to optimal therapy for all patients with rheumatic diseases.	100	5	D
2.	Approved biosimilars can be used to treat appropriate patients in the same way as their bio-originators.	100	1b	A
3.	As no clinically significant differences in immunogenicity between biosimilars and their bio-originators have been detected, antidrug antibodies to biosimilars need not be measured in clinical practice.	100	2b	B
4.	Relevant preclinical and phase I data on a biosimilar should be available when phase III data are published.	100	5	D
5.	Since the biosimilar is equivalent to the bio-originator in its physicochemical, functional and pharmacokinetic properties, confirmation of efficacy and safety in a single indication is sufficient for extrapolation to other diseases for which the bio-originator has been approved.	100	5	D
6.	Currently available evidence indicates that a single switch from a bio-originator to one of its biosimilars is safe and effective; there is no scientific rationale to expect that switching among biosimilars of the same bio-originator would result in a different clinical outcome but patient perspectives must be considered.	96	1b	A
7.	Multiple switching between biosimilars and their bio-originators or other biosimilars should be assessed in registries.	100	5	D
8.	No switch to or among biosimilars should be initiated without the prior awareness of the patient and the treating healthcare provider.	91	5	D

*Agreement indicates percentage of experts who approved the recommendation during the final voting round of the consensus meeting.

†1a: systematic review of randomised clinical trials (RCTs); 1b: individual RCT; 2a: systematic review of cohort studies; 2b: individual cohort study (including low-quality RCT; eg, <80% follow-up); 3a: systematic review of case–control studies; 3b: individual case–control study; 4: case-series (and poor quality cohort and case–control studies); 5: expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or ‘first principles’.

‡A: based on consistent level 1 evidence; B: based on consistent level 2 or 3 evidence or extrapolations from level 1 evidence; C: based on level 4 evidence or extrapolations from level 2 or 3 evidence; D: based on level 5 evidence or on troublingly inconsistent or inconclusive studies of any level.

		Agreement* (%)	Level of evidencet	Grade of recommendation‡
C.	A biosimilar, as approved by authorities in a highly regulated area, is neither better nor worse in efficacy and not inferior in safety to its bio-originator.	88	5	D
5.	Since the biosimilar is equivalent to the bio-originator in its physicochemical, functional and pharmacokinetic properties, confirmation of efficacy and safety in a single indication is sufficient for extrapolation to other diseases for which the bio-originator has been approved.	100	5	D
6.	Currently available evidence indicates that a single switch from a bio-originator to one of its biosimilars is safe and effective; there is no scientific rationale to expect that switching among biosimilars of the same bio-originator would result in a different clinical outcome but patient perspectives must be considered.	96	1b	A
7.	Multiple switching between biosimilars and their bio-originators or other biosimilars should be assessed in registries.	100	5	D
8.	No switch to or among biosimilars should be initiated without the prior awareness of the patient and the treating healthcare provider.	91	5	D

D: based on level 5 evidence or on troublingly inconsistent or inconclusive studies of any level.

No switch to or among biosimilars should be initiated without the prior awareness of the patient and the treating healthcare provider

in the decision-making process. However, in some countries, the choice of biologic is often imposed by payers rather than being made by either the patient or his or her treating healthcare provider.

Transparency is of utmost importance in the therapeutic relationship between a patient and his or her healthcare provider. Therapeutic decisions must be made jointly by the patient in consultation with the healthcare provider. As with all changes in treatment, the patient and the healthcare provider should be fully aware of any change and should agree with its implementation.

LA MIA PERSONALE RACCOMANDAZIONE PER EVITARE COMPLICAZIONI LEGALI:

1. SE SIETE FERMAMENTE CONVINTI DI POTER SOSTITUIRE L'ORIGINATOR CON UN BIOSIMILARE FATELO MA ALMENO **INFORMATE IL PAZIENTE**
2. SE NON SIETE CONVINTI, IN SCIENZA E COSCIENZA, DI POTER FARE LA SOSTITUZIONE PRESCRIVETE L'ORIGINATOR ADDUCENDO LA MOTIVAZIONE CHE **IL PAZIENTE SI RIFIUTA DI FARE LA SOSTITUZIONE** (A MENO CHE NON SUSSISTANO ALTRE VALIDE MOTIVAZIONI); IN TAL CASO SARA' LA «COMMISSIONE», GENTILMENTE MESSA A DISPOSIZIONE DALLA AZIENDA, AD ASSUMERSI LA RESPONSABILITA' DELLA SOSTITUZIONE.

ANCHE SE I LEGALI FINORA CONSULTATI DA SIR E TUTTI I MAGISTRATI CHE SONO VENUTI A PARLARE NEI NOSTRI CONGRESSI SU QUESTO TEMA, GARANTISCONO CHE LA CONTINUITA' TERAPEUTICA E' DI PER SE UNA VALIDA MOTIVAZIONE PER CONTINUARE A PRESCRIVERE L'ORIGINATOR.

COME RISOLVERE IL PROBLEMA?



1. Alla luce delle considerazioni che precedono, SIR potrà senz'altro trasmettere alla Regione Toscana una motivata istanza di riesame/modifica della deliberazione di G.R. n. 760/2017, rappresentando la necessità di una revisione del relativo contenuto affinchè possa essere garantita una piena libertà prescrittiva del clinico ed assicurata la continuità terapeutica nei pazienti stabilizzati.
2. Disegno di legge finalizzato a garantire a tutti i cittadini lo stesso trattamento e la stessa possibilità di accesso ai farmaci in tutto il territorio nazionale

Vantaggi delle terapie biologiche:

consuntivo dopo 20 anni dalla loro introduzione in terapia nel mondo occidentale.

dalla letteratura:

a) **un abbattimento dei costi indiretti legati alla disabilità** (Anis A *Rheumatology* 2009),

b) **una miglioramento della qualità della vita con riduzione del numero delle giornate lavorative perse dal paziente reumatico.** perdita di produttività lavorativa globale delle tre malattie pari a 1.739.085€ (AR 980.959€, APs 444.0986€, SA 317.140€)(Sture Register van Vallenhoven R ARD-2010)(Benucci M CI Econ Out Res 2016).

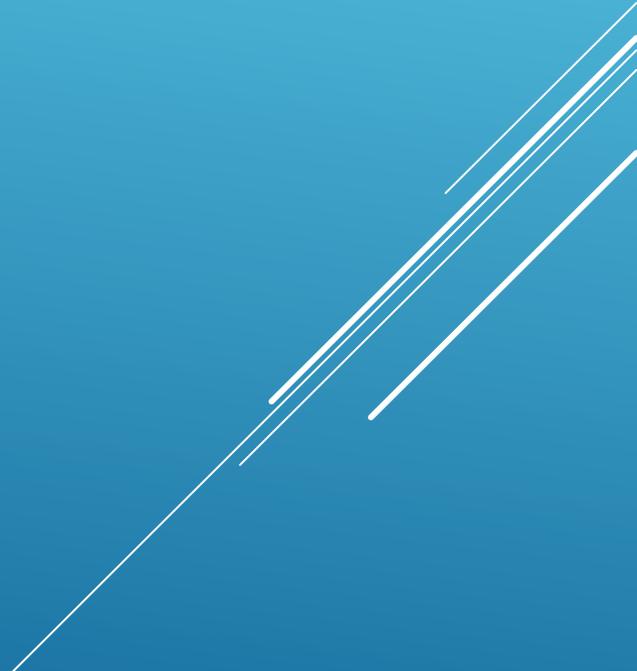
c) **ridotto l'assenteismo**, *effetto migliorativo* anche sul cosiddetto “presenteismo”, (Wee MM et al Ann Rheum Dis 2012), **miglioramento e recupero** della capacità lavorativa o «**work Ability**» (GISEA 2014)

d) una **abbattimento delle ospedalizzazioni e della protesica** (Olofson T ARD-2010)

e) una **riduzione della mortalità generale e per problematiche cardiovascolari** (Low AS ARD 2016)

f) una **cost-effectiveness degli agenti biologici** in modelli e studi di farmacoeconomia in termini di Qaly con un ICER (Incremental Cost-Effectiveness-Ratio) al di sotto della soglia dei 50.000 Euro. (Joensuu JT Plos One 2015)

IL SEGRETO PER OTTENERE QUESTI VANTAGGI:

1. Diagnosi Precoce
 2. Inizio tempestivo delle cure
 3. Terapia personalizzata
(terapia di precisione e
terapia di genere)
- 
- A decorative graphic consisting of several parallel white lines of varying lengths, slanted upwards from left to right, located in the bottom right corner of the slide.

La conclusione del report Fit For Work

il malato italiano è discriminato rispetto alla media dei malati affetti dalla stessa malattia che vivono in altre nazioni europee

(TERZULTIMA NELLA PRESCRIZIONE DEI BIOLOGICI)

i malati che vivono nelle regioni del centro-sud sono ancora di più discriminati di coloro che vivono nel nord dell'Italia.

*Perseguire la riduzione indiscriminata della spesa è disumano perché determina solo una ulteriore riduzione di accesso alle terapie biologiche

*L'unico modo democratico e razionale di ridurre la spesa è la appropriatezza prescrittiva basata sull'evidenza scientifica e sulla personale esperienza di **esperti**

LE REGIONI DOVE IL PROBLEMA DELL'USO DEI BIOSIMILARI E' STATO MEGLIO AFFRONTATO E DOVE LE COSE VANNO SICURAMENTE MEGLIO, SONO QUELLE DOVE GLI SPECIALISTI REUMATOLOGI VENGONO COINVOLTI NELLE DECISIONI.

IN TOSCANA, NONSTANTE LE NOSTRE RIPETUTE RICHIESTE, I REUMATOLOGI NON SONO STATI MAI INCLUSI NEL CONSIGLIO DEI SANITARI E, TANTO MENO, NELLA COMMISSIONE TERAPEUTICA.

LA DOMANDA E':

« CHI IN QUELLE SEDI COSI' DELICATE E IMPORTANTI PER LA SALUTE DEI CITTADINI, PARLA PER NOI E PER I MALATI REUMATICI? »

FARMACI BIOLOGICI E INNOVATIVI COME

RISORSA E FONTE DI RISPARMIO

Creazione di un

Fondo Nazionale

per le terapie biologiche e innovative in

Reumatologia

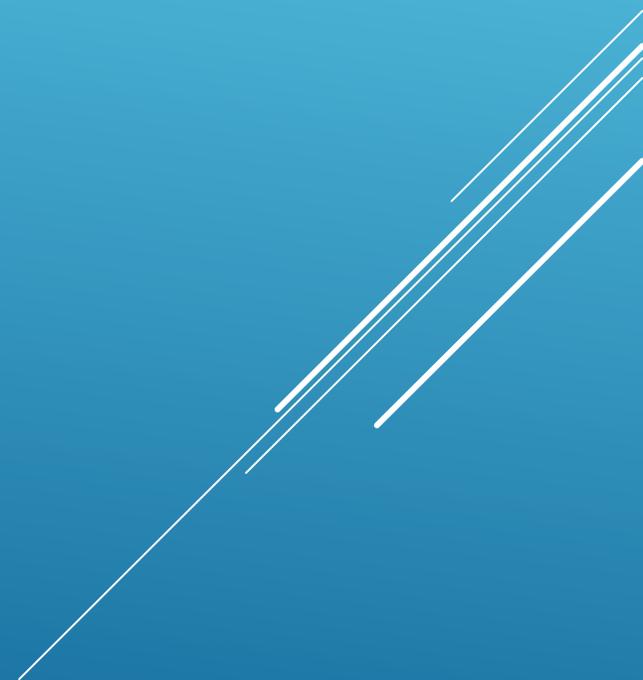
Piano Socio – Sanitario anziché Sociale e Sanitario meglio se quinquennale

**Spesa
sanitaria**

**Spesa
sociale**



GRAZIE PER L'ATTENZIONE



La scelta prescrittiva del medico parrebbe ulteriormente condizionata dalla previsione per cui, in ipotesi di autorizzazione in deroga <<*ESTAR raggiunto il limite quantitativo della autorizzazione rilasciata dal preposto organismo collegiale della azienda sanitaria regionale non potrà più riapprovvigionarsi per fornire il prodotto/i oggetto/i dell'autorizzazione al centro di prelievo utilizzatori di quella azienda sanitaria*>>.

Ciò posto, è opportuno ricordare in via generale che la disciplina della prescrizione dei farmaci è riconducibile oltre che ai Livelli Essenziali di Assistenza, anche alla tutela della salute, di competenza legislativa concorrente di cui all'art. 117, comma 3 Cost., in base alla quale spetta al Legislatore statale la fissazione della disciplina di principio e a quello regionale la normativa di dettaglio.

E' noto, infatti, che nessuna norma vigente consenta alle Regioni di imporre la prescrizione di un farmaco in luogo di un altro, vigendo viceversa il principio cardine della libertà prescrittiva del medico, chiamato a valutazioni professionali da esprimere in scienza e coscienza.

**Ill. ma Dott.ssa
Lorella LOMBARDOZZI
Resp. Risorse Farmaceutiche
Regione Lazio
Via Rosa Raimondi Garibaldi, 7
00145 ROMA
e.p.c**

On. Nicola ZINGARETTI
Commissario ad Acta Assessorato Sanità Regione Lazio
Dott. Sergio PANELLA
Direttore Regionale Sanità Regione Lazio
Dott. Gianni VICARIO
Ufficio Programmazione Servizi Territoriali e
Attività distrettuali e umanizzazione Regione Lazio
Dott. Alessio D'AMATO
Responsabile Cabina di regia SSR Regione Lazio
Dott. Fabrizio d'ALBA
Direttore Generale AO S. Camillo – Forlanini - Roma
Dott.ssa Daniela ORAZI
Direttore Sanitario AO S. Camillo - Forlanini – Roma
Dott.ssa Cinzia MONACO
Direttore UOC Farmacia AO S. Camillo Forlanini - Roma
Dott. Giuseppe CAROLI
Commissario AO Sant'Andrea – Roma
Dott. Lorenzo SOMMELLA
Direttore Sanitario AO Sant'Andrea – Roma
Dott. Caterina MAESANO
Direttore UOC Farmacia AO Sant'Andrea - Roma
Prof. Mauro GALEAZZI
Presidente Società Italiana di Reumatologia
Dott. Stefano STISI
Presidente Collegio dei Reumatologi Italiani
On. Maria Teresa PETRANGOLINI
Consigliere Consiglio Regionale Regione Lazio

Roma, 27 Ottobre 2017

OGGETTO: Biosimilari: segnalazioni di problematiche varie di continuità terapeutica nella Regione Lazio

Quello dei biosimilari è un argomento sempre più attuale e problematico per quel paziente che in terapia da anni con un farmaco biologico che gli ha cambiato radicalmente in meglio la qualità di vita e consentito di raggiungere la remissione clinica, o quanto meno di avvicinarsi a tale obiettivo terapeutico, si vede improvvisamente cambiare la terapia con un nuovo farmaco, senza giustificazioni tali da potergli garantire una tranquilla prosecuzione del suo percorso di cura, anzi con l'avvertenza di

possibili insorgenze di effetti collaterali sin qui mai verificatisi.

Piaccia o no, quello della continuità terapeutica è un argomento che è stato ampiamente discusso nelle opportune sedi legislative e di cui si è tenuta ampia considerazione anche nel comma 407 della legge 11 Dicembre 2016 n° 232 (la cosiddetta “Legge di Stabilità”), che regolamenta la questione biosimilari. In tale comma è chiaramente esplicitato che è necessario garantire la continuità terapeutica ai pazienti già in trattamento e non è possibile la sostituibilità automatica tra biologico di riferimento e biosimilare perché non è riconosciuta l’equivalenza terapeutica di quest’ultimo.

Come già avvenuto anche in altre Regioni Italiane e prontamente da noi segnalato ai relativi referenti e responsabili, **anche nella Regione Lazio ci vengono segnalati episodi, sempre più frequenti, di sostituzione automatica dei farmaci biologici di riferimento con il rispettivo biosimilare, senza l’intervento in tal senso del medico prescrittore.**

Ci viene segnalato nello specifico:

Azienda Ospedaliera San Camillo - Forlanini: viene consegnato ai pazienti – indipendentemente da quanto indicato sul Piano Terapeutico – il biosimilare di Etanercept al posto dell’originatore

Azienda Ospedaliera S. Andrea – Roma: viene consegnato ai pazienti – indipendentemente da quanto indicato sul Piano Terapeutico – il biosimilare di Etanercept al posto dell’originatore

ANMAR Onlus non può assolutamente tacere di fronte a questi atti impositivi, che non solo vanno contro la legislazione vigente, ma pregiudicano il diritto costituzionale alla miglior cura possibile per ciascun singolo italiano.

Nel ribadire la posizione di ampia apertura al biosimilare per i pazienti finora mai trattati con terapie biologiche (o che le abbiano sospese da un periodo di tempo non inferiore al doppio del tempo di washout previsto per ogni singolo farmaco di riferimento) e per tutti quei pazienti che, correttamente ed approfonditamente informati, condividano consapevolmente lo switch, ANMAR richiama con fermezza il diritto alla continuità terapeutica per tutti gli altri pazienti e la non equivalenza terapeutica (fino a prove scientifiche contrarie) e quindi la non sostituibilità automatica del farmaco di riferimento con il suo biosimilare. Come peraltro sancito anche dalla L. 232/2016, è compito del reumatologo la decisione di proporre lo switch da biologico a biosimilare e fornire al paziente quelle informazioni che gli consentano di condividere tale scelta ed approvarla, anche al fine di ribadire quel “contratto terapeutico” che è alla base di una corretta aderenza e persistenza alle terapie e quindi dell’eliminazione di una delle principali fonti di spreco in campo farmaceutico (se è vero che sono in atto misure per il riutilizzo dei farmaci “avanzati”).

Tale posizione è peraltro stata condivisa e sottoscritta fin dal primo momento dalle Società Scientifiche di riferimento (SIR e CRel) cui chiediamo di sorvegliare perché la scelta di switch sia effettivamente condivisa con il paziente e non sia dovuta esclusivamente ad imposizione più o meno occulta (assegnazione di obiettivi di budget, minaccia di recupero in solido di eventuali sforamenti, ecc.)

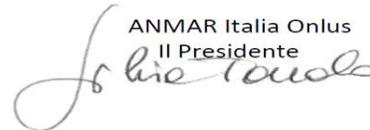
ANMAR Onlus
Il Presidente



ANMAR Italia Onlus
Il Direttore Generale

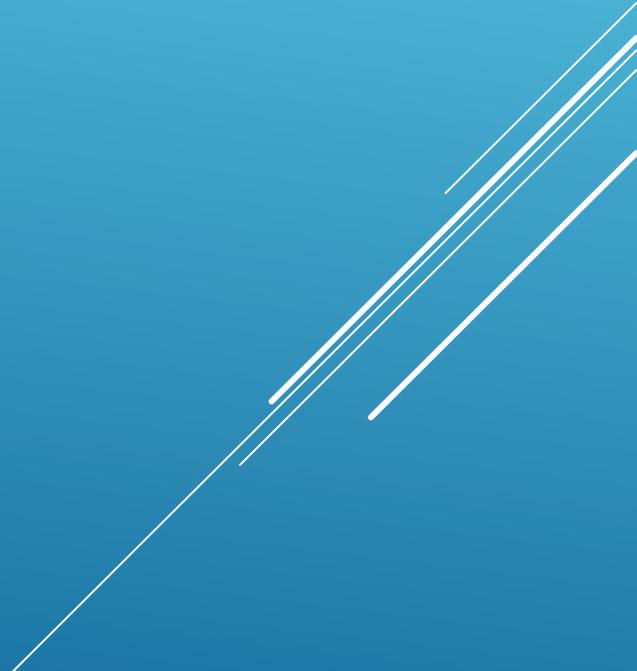


ANMAR Italia Onlus
Il Presidente

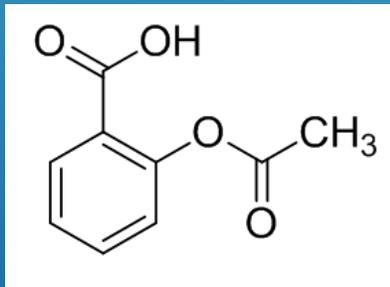


**Transitioning from first- to second-generation
biosimilars: an appraisal of regulatory and post-
marketing challenges**

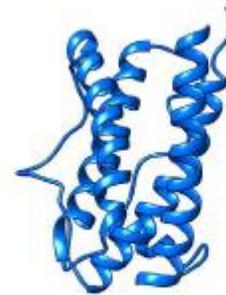
C. Blandizzi, M. Galeazzi, G. Valesini,

A decorative graphic consisting of several parallel white lines of varying lengths, slanted upwards from left to right, located in the bottom right corner of the slide.

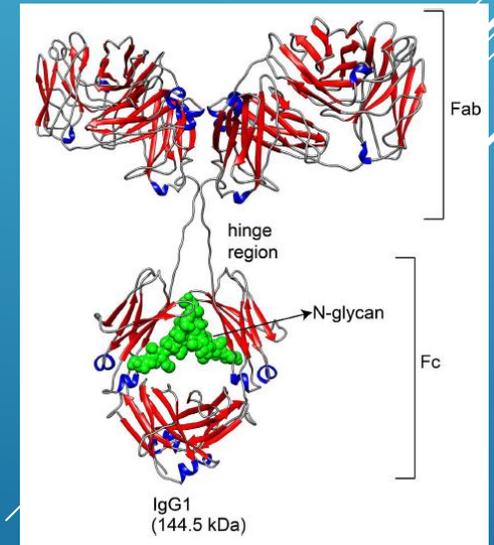
LIVELLI DI COMPLESSITA' DEI FARMACI DI SINTESI E DEI BIOLOGICI DI 1° E 2° GENERAZIONE



aspirina



filgrastim (G-CSF)
(18.8 kDa)





BEWARE!!!

It may be similar, but not similar enough!

NOI E I NOSTRI MALATI SIAMO STANCHI DI DOVERCI RAPPORTARE CON 21 SISTEMI REGIONALI DIVERSI RESPONSABILI DI GRAVI DIFFERENZE E DISPARITA' NELL'ASSISTENZA NELLE VARIE REGIONI CHE CREANO DI FATTO MALATI TRATTATI BENISSIMO E ALTRI TRATTATI IN MODO INACCETTABILE IN UN PAESE CIVILE, NELLA PAESE NEGAZIONE DEI DIRITTI COSTITUZIONALI DI EQUITÀ' ED EGUAGLIANZA.

DOVREMO FORSE AUSPICARE UNA RIAPPROPRIAZIONE DA PARTE DELLO STATO DELLA GESTIONE DELLA SANITA' PUBBLICA PERCHE' LE REGIONI NON SONO ALL'ALTEZZA DI FARLO?

1. The initial post-marketing clinical experience with second-generation biosimilars is showing encouraging results, though their long-term safety and efficacy as well as the scientific basis underlying the extrapolation of therapeutic indications are still matter of discussion.
2. Marketing applications should include studies supporting the use of biosimilars in their different target diseases and patient populations, and safety must be ensured by a strict control of the manufacturing process and a solid pharmacovigilance program.
3. It remains a responsibility of the physician, according to Scientific Societies Guidelines, to drive the implementation of second generation biosimilars into clinical practice.

In merito alla sostituibilità automatica dei biosimilari, la legislazione europea ha affidato alle Autorità nazionali competenti dei differenti stati membri autonomia decisionale e legislativa in materia. Tuttavia, l'EMA ha precisato che le raccomandazioni sull'immissione in commercio dei medicinali non comprendono l'opportunità o meno di utilizzare un medicinale biosimilare in maniera intercambiabile e che la decisione circa la scelta prescrittiva del medicinale specifico da impiegare, di riferimento piuttosto che biosimilare, debba essere affidata a personale sanitario qualificato (10). In Italia la posizione dell'AIFA chiarisce che i medicinali biologici e biosimilari non possono essere considerati *sic et simpliciter* alla stregua dei prodotti equivalenti, escludendone quindi la vicendevole sostituibilità terapeutica automatica. Proprio perché i medicinali biologici di riferimento ed i biosimilari sono medicinali simili, ma non identici, l'AIFA ha deciso di non includere i medicinali biosimilari nelle liste di trasparenza che consentono la sostituibilità automatica tra prodotti equivalenti. Di conseguenza, la scelta di trattamento con un farmaco biologico di riferimento o con un biosimilare rimane una decisione clinica affidata al medico specialista prescrittore. L'AIFA considera, tuttavia, che i biosimilari non solo costituiscono un'opzione terapeutica a disposizione dei curanti, ma sono da preferire, qualora costituiscano un vantaggio economico, in particolare per il trattamento dei soggetti "naive" (che non abbiano avuto precedenti esposizioni terapeutiche o per i quali le precedenti esposizioni in base al giudizio del clinico siano sufficientemente distanti nel tempo).

In conclusione, l'AIFA **raccomanda l'uso dei biosimilari solo nei pazienti che debbono iniziare un nuovo trattamento.** Attualmente è in corso una consultazione pubblica per aggiornare il position paper, ma conformemente al concetto di biosimilarità espresso da EMA viene ribadito il rispetto del principio di centralità del medico prescrittore nella scelta tra biologico originatore e corrispondenti prodotti biosimilari, confermando quanto già posto in essere dall'Agenzia, anche relativamente alla **non automatica sostituibilità da parte del farmacista.**

Le Società Europea (EULAR) e Americana (ACR) di Reumatologia **non raccomandano lo shift in corso di terapia con farmaci biologici** e la stessa posizione è stata espressa dalla Società Italiana di Reumatologia (SIR).

Inoltre, i Reumatologi raccomandano **particolare cautela nell'utilizzo dei biosimilari in età pediatrica**, in quanto i bambini hanno profili di rischio e comorbidità diversi rispetto agli adulti e possono presentare effetti collaterali e manifestazioni cliniche distinte dagli adulti.

Il documento del CHMP 27 June 2013 EMA/CHMP/589422/2013 evidenzia per Inflectra CT-P13, biosimilare di Infliximab, differenze per quanto concerne la alfa-fucosilazione e la diversa citotossicità anticorpo dipendente (ADCC). Per quanto riguarda la linea di produzione le cellule murine di mieloma utilizzate per Infliximab sono Sp2/0, mentre per Inflectra CT-P13 Sp2/0-Ag-14.

La Società Italiana di Reumatologia nei due position paper pubblicati (11-12) *dichiara che il biosimilare di Infliximab dovrebbe essere utilizzato solo nella indicazione per il quale il farmaco ha effettuato trials clinici (13) di comparabilità rispetto ad Infliximab e che l'estensione ad altre patologie quali la spondiloartrite assiale, enteropatica e l'artropatia psoriasica dovrebbe essere validata da studi clinici.*

Inoltre, in accordo con EMA/AIFA, la SIR raccomanda l'uso dei biosimilari nei pazienti naive e concorda di evitare la sostituibilità da farmaco Infliximab a Biosimilare di Infliximab e viceversa. Inoltre auspica una adeguata tracciabilità, valutazione e stretta sorveglianza degli eventi avversi e un adeguato controllo dell'immunogenicità.

Con l'avvento di più biosimilari di uno stesso originator e la presenza Regionale di gare a lotto unico un altro problema che può incorrere è lo **Switch ripetuto**.

Pertanto in **assenza attuali di evidenze** lo switch tra biosimilari diversi di uno stesso originator dovrebbero essere evitati (14)

Sono stati pubblicati lavori di switch tra originator e biosimilare di etanercept che mostrano un mantenimento di efficacia a 100 settimane (15)

Recenti dati sul registro DANBIO dimostrano che in pazienti stabili il passaggio da Etanercept originator a biosimilare su 1548 pazienti ha portato a una ripresa della malattia a 3 mesi con una perdita di efficacia a 5 mesi in 129 pazienti (16).

Vista la dispersione e il contrasto dei dati pubblicati nonostante la debole forza delle raccomandazioni anche la recente Consensus dell'EULAR (17) chiaramente dimostra che non esistono ancora in letteratura evidenze scientifiche a supporto della sostituzione del farmaco originator con il suo, o i suoi, biosimilari e che la scelta è devoluta esclusivamente alla decisione dello specialista reumatologo, presa in accordo con il paziente che, comunque, deve firmare un consenso informato."

Il sistema immunitario è caratterizzato dalla capacità di: riconoscere le molecole non autoctone (Specificità dell'antigene) e producono una risposta contro un determinato antigene (Ag) (immunogenicità Ag) attraverso l'espansione / attivazione di cloni specifici di cellule efficaci (selezione clonale) ed è capace di mantenere una memoria specifica di Ag (memoria immunologica). I farmaci biologici sono molecole immunogeniche che possono essere riconosciute come non-self e come tali in grado di innescare una risposta anticorpale contro il farmaco (Anti Drug Antibodies - ADA). Principali fattori correlati al paziente che possono influenzare l'immunogenicità sono: il complesso di istocompatibilità maggiore, le caratteristiche cliniche di un determinato paziente (stato della malattia sottostante, co-morbilità, deficit immunitario legato all'età) e la risposta immunitaria individuale. L'ADA può essere rilevato già dopo due o tre mesi o più l'inizio del trattamento può persistere per un tempo non chiaramente definibile (13).

Pertanto in **assenza attuali di evidenze** lo switch tra biosimilari diversi di uno stesso originator dovrebbero essere evitati (14)

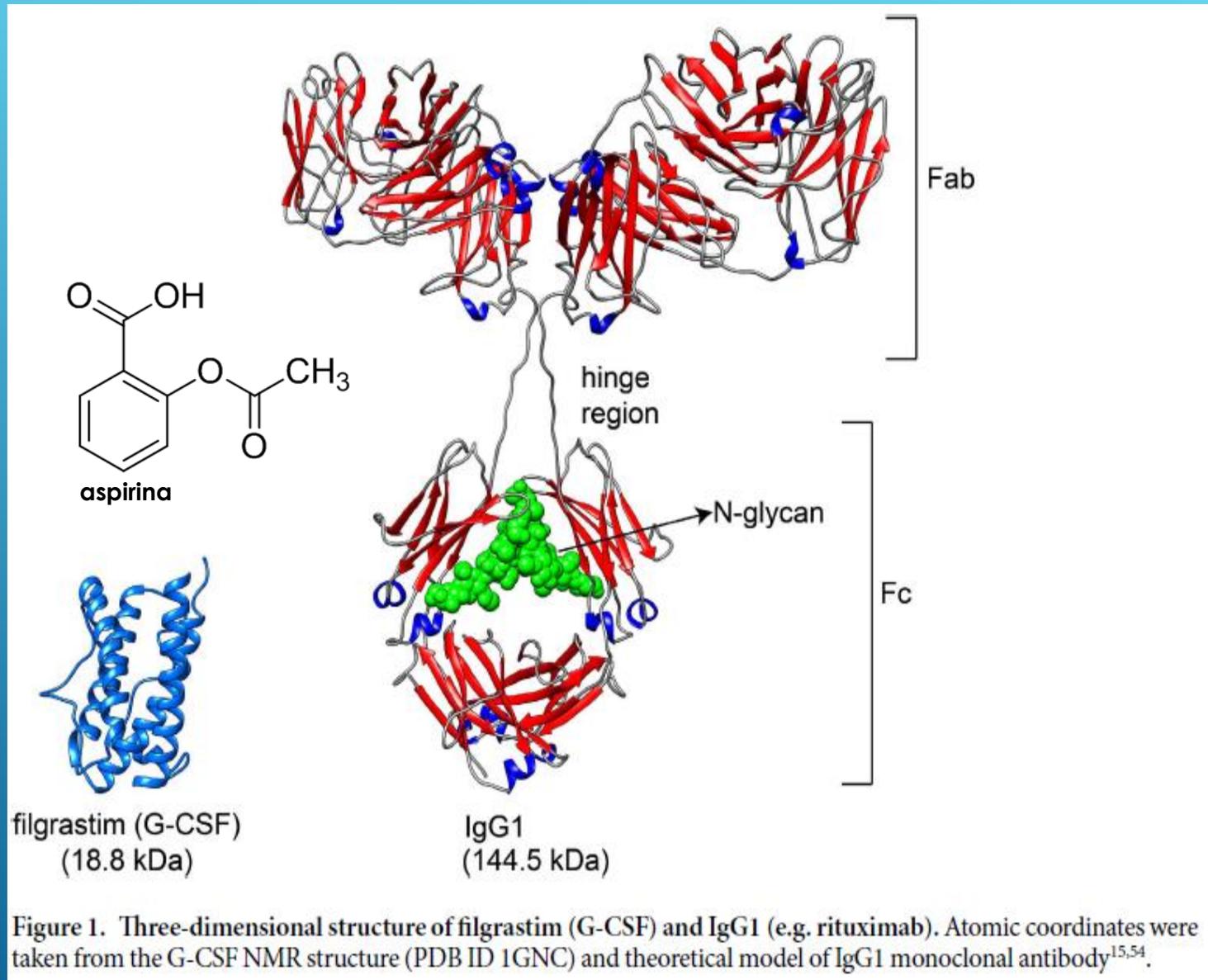
Sono stati pubblicati lavori di switch tra originator e biosimilare di etanercept che mostrano un mantenimento di efficacia a 100 settimane (15)

Recenti dati sul registro DANBIO dimostrano che in pazienti stabili il passaggio da Etanercept originator a biosimilare su 1548 pazienti ha portato a una ripresa della malattia a 3 mesi con una perdita di efficacia a 5 mesi in 129 pazienti (16).

Vista la dispersione e il contrasto dei dati pubblicati nonostante la debole forza delle raccomandazioni anche la recente Consensus dell'EULAR (17) chiaramente dimostra che non esistono ancora in letteratura evidenze scientifiche a supporto della sostituzione del farmaco originator con il suo, o i suoi, biosimilari e che la scelta è devoluta esclusivamente alla decisione dello specialista reumatologo, presa in accordo con il paziente che, comunque, deve firmare un consenso informato."

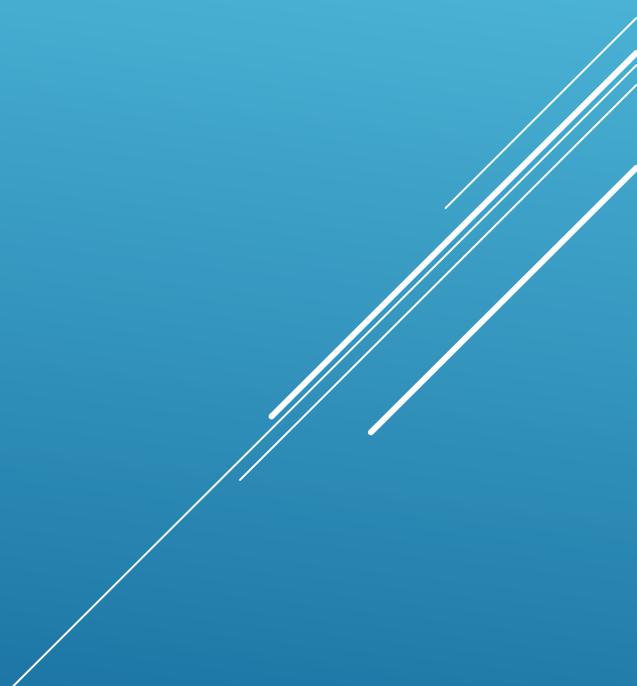
Ciò posto, è opportuno ricordare in via generale che la disciplina della prescrizione dei farmaci è riconducibile oltre che ai Livelli Essenziali di Assistenza, anche alla tutela della salute, di competenza legislativa concorrente di cui all'art. 117, comma 3 Cost., in base alla quale spetta al Legislatore statale la fissazione della disciplina di principio e a quello regionale la normativa di dettaglio.

E' noto, infatti, che nessuna norma vigente consenta alle Regioni di imporre la prescrizione di un farmaco in luogo di un altro, vigendo viceversa il principio cardine della libertà prescrittiva del medico, chiamato a valutazioni professionali da esprimere in scienza e coscienza.



1900

Cento anni di
solitudine?!





Sir William Osler

Fine 1800

.....per curare l'artrite reumatoide i pazienti dovrebbero trascorrere i mesi invernali in luoghi con **clima temperato**....



una polvere amara estratta dalla corteccia del salice che era utile per alleviare il dolore ed abbassare la febbre. Il nome **“aspirina”** fu brevettata dalla Bayer il **6 marzo 1899**. Primo farmaco di sintesi

Obituary

Dr. Jacques Forestier



On the 16 March, 1978 Jacques Forestier died at the age of 88.

He may be considered as the last of the great Spa Physicians and the first of the Rheumatologists.

In the early 'thirties I made a pilgrimage to Aix-les-Bains to see Jacques and his father who were the first to use gold for rheumatoid arthritis, then thought to have some connection with the tubercle bacillus. Since then I met him in many parts of the world at conferences and symposia and at his home at Aix. He was always courteous and kind, never arrogant, dominating nor loquacious, but quietly contributing a breath of fresh air and clinical common sense to an often muddled debate.

He was a great gentleman, a wise physician, with both clinical and scientific ability and unbounded energy which he passed on to others with an encouraging smile.

Born in Aix-les-Bains in 1890 of a medical family, he distinguished himself in the 1914-18 war with quite outstanding bravery as the result of which he became a Commander of the Legion of Honour and received the Croix de Guerre with a number of bars and the Order of Merit.

In the sporting world he became a national figure, in rugby as an international player and in skiing and swimming, taking part in the Olympics in 1921 and being re-recognised in 1977 with a gold medal for his past contribution to sport.

Working with Sicard he pioneered radiodiagnosis in neurology with the discovery of the use of lipiodol in 1926 and he initiated aurotherapy in 1929. He did much to accomplish team work in rheumatology, working closely with the orthopaedists. He made many contributions to our knowledge of rheumatology, especially perhaps in spondylitis.

He was a founder member of the Ligue contre le Rhumatisme and became European President. He was given an Honorary Doctorate at the University of Geneva and became a member of the Academy of Medicine and an Honorary Member of the Heberden Society.

He leaves 7 children, one, François, continuing his work at Aix, and a loveable wife who was always at his side giving him quiet support and assistance and to whom we extend our most sincere sympathy. The world has lost a wonderful man.

G. D. KERSLEY

L'aurothérapie dans les rhumatismes chroniques.

Bulletins et memoires de la Société médicale des hôpitaux de Paris, **1929**, 323-327.

Introdutione dei Sali d'oro in terapia.



Edward Calvin Kendall

discovered the antirheumatic properties of cortisone in 1948.

On September 21, 1948,

compound E (renamed cortisone) became the first glucocorticoid to be administered to a patient with rheumatoid arthritis.

He was awarded the **1950 Nobel Prize** for Physiology or Medicine along with **Philip S. Hench** and **Tadus Reichstein**

South Med J. 1964 Sep;57:1088-90.

METHOTREXATE IN THE MANAGEMENT OF
SEVERE PSORIASIS AND ARTHRITIS: REPORT
OF A CASE.

CRESS RH, DEEVER NL.

1975 inizia l'era del methotrexato
ma fu approvato per la terapia dell'AR
soltanto nel 1985

NEL **1998** VIENE
INTRODOTTA SUL
MERCATO LA

LEFLUNOMIDE

con indicazione per
l'AR

NEL 1998 ENTRANO IN COMMERCIO
I FARMACI BIOTECNOLOGICI

DISEGNATI SPECIFICAMENTE PER LA CURA
DELLA ARTRITE REUMATOIDE

RAPPRESENTANO IL FRUTTO DI DECENNI DI
INTENSA RICERCA

SONO COSTOSI!!

Prescindendo da ogni valutazione specifica circa il contenuto della precedente disciplina oggetto di “revoca”, viene subito in rilievo come la deliberazione di G.R. n. 960/2017, laddove statuisce che <<*Le Aziende sanitarie regionali non possono richiedere e utilizzare prodotti diversi da quelli aggiudicati*>> e che <<*Eventuali deroghe a questa indicazione devono essere autorizzate* (cfr. Allegato 1, punto 2), secondo la gravosa procedura delineata nel punto 5 (Allegato 1), condizioni (se non addirittura limiti) **fortemente la libertà prescrittiva del medico (specialista).**

