

Roma, 12 luglio 2020

- **ASSESSORE SANITÀ REGIONE PIEMONTE – DOTT. LUIGI GENESIO ICARDI**
- **DG PROGRAMMAZIONE SANITARIA MINISTERO SALUTE – DOTT. ANDREA URBANI**
- **DIRETTORI SANITARI VARI**
- **DIRETTORE DELLA FARMACIA OSPEDALIERA DELLA STRUTTURA COMPLESSA CITTÀ DELLA SALUTE E DELLA SCIENZA DI TORINO - DOTT. FRANCESCO CATTEL**
- **DIRIGENTE ASSISTENZA FARMACEUTICA, INTEGRATIVA E PROTESICA DELLA REGIONE PIEMONTE - DOTT.SSA LAURA POGGI**
- **MINISTRO DELLA SALUTE - DOTT. ROBERTO SPERANZA**
- **DIRETTORE GENERALE AIFA – DOTT. NICOLA MAGRINI**
- **PRESIDENTE CDA AIFA – DOTT. DOMENICO MANTOAN**
- **DIFENSORE CIVICO REGIONE PIEMONTE - AVV. AUGUSTO FIERRO**

OGGETTO:

SWITCH MULTIPLO RITUXIMAB (V. COMUNICAZIONE DOTT. FRANCESCO CATTEL – DIRETTORE STRUTTURA COMPLESSA FARMACIA OSPEDALIERA)

VALIDITÀ PIANI TERAPEUTICI (V. DETERMINA DIRIGENZIALE A14 571 del 9 GIUGNO 2020 A FIRMA DOTT.SSA LAURA POGGI – DIRIGENTE ASSISTENZA FARMACEUTICA, INTEGRATIVA E PROTESICA)

In qualità di Presidente di ANMAR e responsabile dell'Osservatorio Nazionale Malattie Reumatologiche, CAPIRE, esprimo grande preoccupazione, insieme a Raffaele Paone, Presidente di AAPRA, alla Dott.ssa Annamaria Iagnocco, Presidente eletto EULAR, che condividono la presente, per la situazione in cui si trovano i malati reumatologici in Regione Piemonte. In particolare, di recente, da un lato, per il contenuto della comunicazione datata 28 maggio 2020, a firma del dott. Francesco Cattel, Direttore della Farmacia Ospedaliera della Struttura Complessa – Città della salute e della scienza di Torino -, in cui viene di fatto imposto l'ennesimo switch multiplo farmacologico, e, dall'altro, per le limitazioni riguardanti la proroga automatica dei Piani Terapeutici, espresse nella determina dirigenziale A14 571, emanata in data 9 giugno 2020, dalla dott.ssa Laura Poggi, Dirigente del settore Assistenza farmaceutica, integrativa e protesica della Regione Piemonte, cui è seguita, solo di recente, in data 7 luglio 2020, la nota chiarificatrice (Prot. 3193 UC SAE) dell'Assessore Icardi.

I pazienti piemontesi affetti da patologie croniche di natura reumatologica da sempre vivono una situazione di grande disagio legato alla difficoltà di approvvigionamento dei farmaci biologici indicati in ricetta dai prescrittori in relazione alle loro caratteristiche personali, ai tempi di attesa lunghissimi (fino a diciotto mesi) per la fissazione delle visite ambulatoriali necessarie all'aggiornamento dei piani terapeutici e al monitoraggio della terapia farmacologica assunta. Difficoltà e carenze che si sono fortemente amplificate nel periodo dell'emergenza sanitaria da Covid19, con indubbie ricadute sulla garanzia del diritto alla continuità delle cure, all'assistenza

sociosanitaria e, più in generale, del diritto alla salute.

A ridosso della dichiarazione di pandemia sono giunte alle nostre Associazioni inquietanti segnalazioni di malati reumatologici, residenti in Regione Piemonte, ai quali il farmacista ha comunicato, sulla falsariga di circolari sottoscritte dalla Farmacia Ospedaliera di S.C. A.S.L. To4, che il farmaco originator, assunto sino a quel momento, sarebbe stato disponibile, da allora, solo a fronte del pagamento di importi pari ad euro 1.400 a proprio carico. Costi, naturalmente, insostenibili ed evitabili solo a fronte di una caldeggiata modifica del Piano Terapeutico ad opera del prescrittore. Una circolare, quindi, dai fortissimi connotati dissuasivi, dalla quale traspariva sostanzialmente che i biologici originatori non erano più in fornitura in virtù dell'aggiudicazione di tre medicinali biosimilari di adalimumab e dalla quale, non troppo implicitamente, emergeva che la continuità terapeutica sarebbe stata garantita solo a fronte della menzionata modifica. Solo grazie al nostro intervento la situazione, di palese contrasto ai principi garantisti sottesi al nostro ordinamento giuridico e basati sui criteri di uniformità dei livelli essenziali di assistenza e personalizzazione delle cure, riconosciuti dal nostro legislatore e riconfermati, a più riprese, dai nostri giudici, anche costituzionali (sent. 275/2016 e sent. 169/2017), è rientrata. I chiarimenti resi dal dott. Fabio Aimar, nella comunicazione (Prot. 3825/A1400A) del 6 febbraio 2020, con riguardo a tale questione, risultano ancorati a logiche esclusivamente finanziarie e, come ci fa notare la Prof.ssa Patrizia Comite, legale di ANMAR e Difensore Civico dell'Osservatorio CAPIRE, sembrano ignorare quanto precisato, rectius ribadito, dai giudici amministrativi nella nota sentenza n. 400/2019 (TAR Toscana) in cui si legge testualmente che *"... risulta illegittima, con riferimento ai farmaci biologici, la previsione di un meccanismo autorizzatorio che ancora l'acquisto in deroga di farmaco biologico non aggiudicato, non già alla valutazione medica di appropriatezza di cura e di garanzia della continuità terapeutica, bensì esclusivamente a valutazione di carattere economico ..."*.

Ciò significa che l'approvvigionamento del farmaco biologico non aggiudicato, e diverso dai biosimilari aggiudicatari di gara, va comunque assicurato allo scopo di garantire la continuità di cura dei malati reumatologici trattati con questi farmaci.

Tale illegittima presa di posizione è solo una delle tante e caratterizza un indirizzo di politica sanitaria regionale volto unicamente a salvaguardare le esigenze di natura finanziaria che, tuttavia, come ribadito di recente dai giudici amministrativi anconetani (TAR MARCHE – Ancona n. 212/2020), sul solco di numerose altre decisioni, non possono prevalere ex se sugli altri interessi coinvolti.

Il principio della continuità terapeutica deve essere realmente assicurato, attraverso comunicati dei decisori di spesa, coerenti a linee di indirizzo che, in concreto, e non solo nelle teorizzazioni, siano tutelanti.

Preoccupa, dunque, fortemente la comunicazione avente per oggetto "utilizzo Rituximab biosimilare" datata 28 maggio 2020, indirizzata a numerosi Direttori e sottoscritta dal dott. Francesco Cattel, Direttore della Farmacia Ospedaliera della Struttura Complessa Città della salute e della scienza di Torino.

Nella stessa si legge: *"... in riferimento all'oggetto, si comunica che a seguito di espletamento delle procedure di acquisto dei farmaci da parte di SCR, la fornitura del farmaco Rituximab e.v. nei dosaggi 100 mg e 500 mg è stata recentemente aggiudicata alla ditta Mundipharma, titolare del farmaco biosimilare "TRUXIMA". Pertanto si consiglia di utilizzare quest'ultimo farmaco per i pazienti naive mentre per i pazienti già in trattamento con rixathon, di praticare, ove possibile, lo switch farmacologico da rixathon a truxima"*.

Fin qui, trattandosi di consiglio indirizzato ai medici prescrittori, nessuna criticità a parere nostro, nonostante i possibili rischi di eventi avversi connessi ai multi switch da originator di Rituximab (Mabthera) a 1° biosimilare (Rixathon) e poi ancora al 2° biosimilare (Truxima), responsabilità, si ricorda, sempre a carico del clinico che

indica il trattamento farmacologico in scienza e coscienza!

Tuttavia, il comunicato prosegue nei seguenti termini: *“L’eventuale impiego di rixathon (1° biosimilare) dovrà essere limitato a casi particolari e supportato da motivata relazione clinica”*.

In quest’ultimo periodo, dunque, il comunicato sembra circoscrivere (... dovrà) e limitare l’autonomia decisionale del medico nell’indicazione di Rixathon in occasione della revisione dei piani terapeutici, magari prescritto a seguito di un primo switch, ai soli casi particolari (quali?) e, naturalmente, supportato da idonea motivazione.

Presupposto che la formalizzazione delle ragioni cliniche sottese alla scelta di terapia possono apparire giustificate in un modello che deve tenere conto della sostenibilità del sistema e di una appropriata gestione delle risorse, come più volte ribadito dalla magistratura, riteniamo che l’imposizione proveniente dal Direttore di Farmacia Ospedaliera sia invece ingiustificata e illegittimamente condizionante del ruolo e delle scelte dei medici prescrittori.

Senza considerare che, da un punto di vista clinico, la pratica del multi switch espone i pazienti al rischio di recidiva di malattia e ad altre criticità con danni indiretti in termini di disabilità di cui occorre necessariamente tenere conto nella valutazione dei costi. Così come occorre rammentare che i risparmi tra l’utilizzo di un biosimilare e l’altro sono estremamente irrisori rispetto ai costi che derivano dalle conseguenze di possibili eventi avversi. Eventi, ahimè, testimoniati da numerose segnalazioni di pazienti che hanno lamentato il peggioramento delle loro condizioni di salute.

Da un punto di vista clinico, rammenta il Prof. Mauro Galeazzi, Responsabile scientifico dell’Osservatorio CAPIRE, che l’ACR americano cui la FDA, scrupolosamente, ha chiesto di esprimersi sulla delicata questione dello switch non clinico ha espressamente dichiarato, già nel 2017, che: *“per risolvere i dubbi sullo switch occorrerebbe eseguire studi clinici seri e ancor di più per poter praticare lo switch multiplo o nel conferire l’indicazione del biosimilare in altre malattie in cui non vi è stata sperimentazione alcuna secondo il principio di “estrapolazione”*. E ancora, nel 2018, lo stesso ACR nel fornire pareri e suggerimenti alla FDA afferma che *“La dimostrazione più esemplare delle difficoltà connesse con la pratica della sostituzione non medica del farmaco originator col suo biosimilare, possono essere ritrovate nelle conclusioni degli studi di switch non medico condotti in Danimarca, Olanda e Norvegia. Cosa dobbiamo pensare di risultati che hanno dimostrato esiti negativi nel 16,5% dello studio eseguito in Danimarca sul registro nazionale DAMBIO, nel 24% dei pazienti trattati nei Paesi Bassi e del 30% registrato nello studio NOR-SWITCH in Norvegia? Vogliamo sostenere la tesi che non siano importanti? Oltretutto è evidente che, oltre ad essere questi studi colmi di errori metodologici, essi non riportano neanche dati riguardanti i risultati di un recupero della terapia con l’originator dopo il fallimento del biosimilare”*, cosa molto grave in uno studio come questo che aveva la pretesa di fornire il supporto scientifico per dimostrare la innocuità dello switch non medico. Evidenza ancora il Prof. Galeazzi, che nel nostro lavoro (*Gentileschi et al 2017*) abbiamo avuto un 26% circa di recidiva di malattia (7 pazienti su 27 sottoposti a switch da Remicade a Inflectra), da notare inoltre che 5 di questi sono ritornati allo stato di remissione dopo recupero della terapia con originator e 2 dopo sostituzione dell’Inflectra con altro anti-TNF alfa. Aggiungiamo che nel periodo di osservazione del fenomeno, durata circa 6 mesi da aprile a settembre 2016, nessuno dei restanti 56 pazienti che non furono sottoposti a switching, sperimentò una perdita di efficacia. Ci sono lavori invece, molto recenti e metodologicamente inappuntabili, che sconsigliano apertamente l’uso dello switching non medico per totale insicurezza sugli esiti della sostituzione (Syed Numan et al.). A tale proposito SIR ha sponsorizzato uno studio, basato sulla metodologia inoppugnabile della revisione sistematica della letteratura aggiornata a tutto il 2019, che sta per

essere pubblicato come abstract da presentare al prossimo congresso nazionale della SIR (Manara e coll novembre 2019). In questo studio sono state incluse 26 pubblicazioni, di cui 16 *full text* e 9 abstract. Dei 7 studi sperimentali, solo un RCT era stato disegnato *ab initio* per valutare la non inferiorità dello *switch* rispetto al mantenimento dell'*originator* (il trial NOR-SWITCH); gli altri erano rappresentati da fasi di estensione di studi registrativi, in cui è stata effettuata una nuova randomizzazione al termine della fase I. Dai *trial* non sono emerse differenze significative in termini di efficacia e sicurezza tra i pazienti sottoposti a *switch* e i controlli. Sono stati identificati 19 studi osservazionali per i quali erano disponibili dati di *retention rate* sia per il gruppo dei pazienti che hanno effettuato lo *switch* che per il gruppo di controllo, estremamente eterogenei per durata di *follow up*. I risultati degli studi osservazionali hanno evidenziato in molte coorti una *discontinuation rate* superiore per i pazienti che avevano effettuato lo *switch*, ma sono riportati anche dati opposti di una migliore *retention rate* nei pazienti passati al biosimilare.

La conclusione è stata quella di sempre e cioè che nei pazienti con artriti croniche in trattamento con TNFi, il passaggio al biosimilare non sembra condizionare una minore efficacia e sicurezza, ma è riportata una più frequente sospensione del trattamento. I risultati degli studi inclusi nella revisione appaiono tuttavia estremamente eterogenei e, in alcuni casi, legati ad evidenze di bassa qualità. Ergo il problema permane perché non sono mai stati eseguiti studi controllati seri capaci di dirimere questo dubbio una volta per tutte. Il problema è ancora più pressante per la pratica dello *switch* multiplo di cui nessuno si è mai occupato e nessuna sperimentazione effettuata.

L'annosa questione dei rischi da multi *switch* non può dirsi, poi, certo risolta semplicemente con il richiamo ad una informativa tranquillizzante, sui biosimilari e sullo *switch*, da parte del medico verso il paziente che eviterebbe, a dire di qualcuno, il c.d. effetto nocebo.

In pratica è come dire che il verificarsi dell'evento avverso sarebbe evitato per il solo fatto che il paziente si convince dell'efficacia e sicurezza del trattamento in virtù delle confortanti rassicurazioni ricevute, sotto forma di informativa, ed accetta consapevolmente le indicazioni terapeutiche del clinico.

L'informazione finalizzata alla manifestazione del diritto all'autodeterminazione del paziente è un momento fondamentale della relazione di cura e, proprio per questo e per le implicazioni di responsabilità che comporta, va condotta entro binari di scientificità che le nostre Associazioni da sempre rivendicano in favore dei nostri malati. La pratica quotidiana mostra, infatti, chiaramente l'esistenza di un numero consistente di eventi avversi dopo *switch* che includono anche numerosi casi di recidiva della malattia.

Occorre, pertanto, che le informazioni sui temi dell'equivalenza biologica del farmaco, delle evidenze scientifiche a supporto dell'autorizzazione in commercio, della sicurezza ed efficacia assicurate dagli enti regolatori EMA ed AIFA, dei contesti regionali e, naturalmente, delle motivazioni cliniche sottese allo *switch* o al multi *switch* siano condotte attraverso una rappresentazione oggettiva delle questioni sottoponendo al paziente evidenze di carattere scientifico corroborate da indiscutibili studi clinici mirati e non generici.

Questo è ciò che a più riprese hanno chiesto e chiedono ancora le Associazioni dei pazienti con il riferimento alla "comunicazione" nel sottolineare che spesso l'informazione fornita dal clinico, e indirizzata al paziente, non è uniforme nelle diverse realtà regionali e locali ma riflette l'indirizzo della politica sanitaria più che i risultati della scienza fondati su studi testa a testa dimostrativi di una reale efficacia e sicurezza degli eventuali *switch* farmacologici.

Nel porre marcatamente in evidenza le ragioni della sostenibilità del sistema che inducono alla scelta del farmaco meno costoso, indirizzo tenuto da alcune regioni, tra cui il Piemonte, si dimentica, come correttamente

messo in luce nella recente sentenza dei giudici anconetani, che la motivazione va ricercata nella singola prescrizione medica, che dà conto della libera scelta operata dal clinico prescrittore.

Il Prof. Galeazzi e la Prof.ssa Comite, fanno ancora notare, che altre argomentazioni, portate avanti da amministratori e farmacologi, sono state formulate a sostegno dello switch non clinico indiscriminato e sono, tuttavia, anche esse contestabili. La più frequente riguarda la constatazione che gli stessi farmaci originator, nel corso degli anni, tendono a modificarsi nella struttura e che quelli di oggi sono diversi da quelli di 20 anni fa (Infliximab, Enbrel, Humira) e che quindi possono essere considerati anche loro *“biosimilari di se stessi”*. Anche per questo motivo gli stessi biologici originali possono nel tempo perdere di efficacia. Tutto ciò è naturalmente vero ma si possono sollevare almeno due obiezioni nei confronti di tali considerazioni, la prima riguarda il fatto che comunque l’originator, anche se modificato nel tempo, deriva sempre dalla stessa linea cellulare originale, mentre il biosimilare deriva da altro tipo di linea cellulare; è convincimento di molti che questo fatto amplifichi le differenze tra originator e biosimilare, soprattutto dal punto di vista della loro *antigenicità*. La seconda obiezione è di carattere legale, infatti se in un paziente la malattia dovesse recidivare perché l’originator automodificato perde efficacia, è cosa legalmente diversa dalla situazione in cui la recidiva si verifichi dopo lo switch non medico ma imposto soltanto per ragioni di risparmio economico. Nel primo caso nessuno potrebbe incolpare il medico dell’accaduto, mentre nel secondo il clinico potrebbe essere denunciato dai pazienti o dalle loro associazioni, soprattutto se si era affermato, nella fase informativa, prodromica all’acquisizione del consenso al trattamento farmacologico, condizione di legittimità dello stesso, secondo le disposizioni della Legge 219/2017, che i due farmaci sono sostanzialmente uguali nella efficacia e sicurezza, così come AIFA afferma e come le nostre amministrazioni vorrebbero che si facesse.

In conclusione, fa rilevare il Prof. Galeazzi, SIR ritiene che la pratica dello switch, largamente utilizzata, non ha evidenziato dati sulla reale sicurezza soprattutto rispetto alla recidiva della malattia, quindi lo switch dovrebbe essere eseguito con grande attenzione al fine di ottenere dati scientifici inoppugnabili che ancora mancano. Quanto, invece, alla pratica del multi-switch, i clinici della società scientifica, ritengono che la stessa rimanga un pericolo per il paziente e non vada praticata.

A conforto di tale impostazione, sottolinea infine che, AIFA, recentemente, forse anche per le numerose sollecitazioni inviate da SIR e da altre società scientifiche e associazioni di malati, sta rivedendo le sue posizioni sul problema dello “switch non medico”. Un primo segnale è arrivato da dal Presidente dell’AIFA, dott. Li Bassi che, prima di ritirarsi, propose con una lettera di risposta alla SIR un incontro tra tutti gli attori per mettere un po’ di ordine in questo annoso problema della continuità terapeutica dei farmaci biologici; il secondo importante segnale risiede nell’aver finanziato, con il bando 2018, progetti di ricerca indipendenti sulla procedura dello switch tra farmaci biotecnologici e di studi testa a testa tra biosimilari e originator forse a dimostrazione che, anche internamente ad AIFA, qualche dubbio sulla correttezza dello switch non medico e sul multi-switch si sia fatta strada. D’altronde anche in AIFA si dovrebbero essere accorti che, come si evidenzia dalla tabella consultabile nel sito, risulta evidente il trend crescente di segnalazioni di eventi avversi rilevate, relativamente alla somministrazione di vari derivati di anti-CD20, che sono passate complessivamente da 283 del 2017 a 436 del 2018 fino a 715 del 2019 (261 nel primo trimestre del 2020). Al solito, neanche in questo caso è dato sapere quante, tra gli eventi avversi, siano le recidive di malattia, nell’artrite reumatoide.

Con riguardo alla determina dirigenziale n. A14 571, emanata dalla dott.ssa Laura Poggi, Dirigente dell’Assistenza farmaceutica, integrativa e protesica della Regione Piemonte, riteniamo invece che la stessa debba chiarire le motivazioni per le quali abbia ritenuto di circoscrivere la possibilità di proroga automatica dei



piani terapeutici e delle ricette, prevista dal Decreto Rilancio (D.L. n. 34/2020).

AIFA, in data 29 maggio, ha infatti precisato che, stanti le esigenze derivanti dal mantenimento delle misure di contenimento dell'emergenza epidemiologica da COVID-19 limitatamente ai casi in cui non fosse ancora possibile seguire i percorsi di ordinario monitoraggio delle terapie soggette a piano terapeutico AIFA (web-based o cartaceo), la validità di tali piani può essere prorogata fino al 31 agosto.

I sottoscrittori della presente ritengono pertanto che le disposizioni regolamentari introdotte con tale Determina non siano coerenti con il provvedimento legislativo di rango superiore sopra richiamato.

La sollecitazione indirizzata alle ASR di assicurare la diffusione del termine del 30 giugno per la modifica dei Piani Terapeutici, al di là del fatto che appare poco realizzabile proprio per la nota difficoltà di fissazione delle visite in tempi brevi, appare più un tentativo di garantire al sistema un risparmio di spesa mediante repentini cambi di terapia verso farmaci meno costosi piuttosto che una garanzia di salute per il paziente.

Su tale questione, ringraziamo l'Assessore Icardi, che con la sua nota (Prot. 3193 UC SAE) del 7 luglio 2020, indirizzata al Coordinamento Regionale delle Associazioni dei malati, ha cercato di fornire un chiarimento sulla questione della proroga automatica fino al 31 agosto 2020, stabilita dal provvedimento governativo (D.L. 34/2020) e dalla nota AIFA succitata, precisando che il medico di famiglia debba garantire l'estensione della validità del piano sino a tale data.

Tra i destinatari della presente comunicazione viene pure indicato il Difensore Civico della Regione Piemonte, avv. Augusto Fierro, affinché possa verificare che gli atti della P.A. sopra menzionati rispecchino i requisiti del buon andamento e della imparzialità della pubblica amministrazione ex art. 97 cost.

Con osservanza

Silvia Tonolo PRESIDENTE ANMAR ONLUS

Raffaele Paone PRESIDENTE AAPRA ONLUS

Annamaria Iagnocco

PROFESSORSA ORDINARIA DI REUMATOLOGIA UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI TORINO

PRESIDENTE ELETTO EULAR

Per Osservatorio Capire

Silvia Tonolo PRESIDENTE ANMAR ONLUS

Patrizia Comite AFFARI LEGALI E COMPLIANCE

Mauro Galezzi ASPETTI MEDICO-SCIENTIFICI

Stefano Pirone ASPETTI REGOLATORI

Antonio De Filippis AFFARI ISTITUZIONALI



Sede Legale: Via R.R. Garibaldi 40 – 00145 ROMA

WEB www.anmar-italia.it – EMAIL info@anmar-italia.it – PEC anmar-italia@pec.it

Numero Verde 800 910 625 – Codice Fiscale 90030350327 - Cell 3403770688