



Giunte e Commissioni

RESOCONTO STENOGRAFICO

n. 23

N.B. I resoconti stenografici delle sedute di ciascuna indagine conoscitiva seguono una numerazione indipendente.

12^a COMMISSIONE PERMANENTE (Igiene e sanità)

INDAGINE CONOSCITIVA SULLE MALATTIE AD
ANDAMENTO DEGENERATIVO DI PARTICOLARE
RILEVANZA SOCIALE, CON SPECIFICO RIGUARDO
AL TUMORE ALLA MAMMELLA, ALLE MALATTIE
REUMATICHE CRONICHE ED ALLA SINDROME HIV

227^a seduta: mercoledì 2 febbraio 2011

Presidenza del presidente TOMASSINI

I N D I C E**Audizione di esperti**

* PRESIDENTE	Pag. 3, 5, 9 e <i>passim</i>	CARLONI	Pag. 8
CHIAROMONTE (PD)	9, 14	* DI TURI	5, 13
* RIZZOTTI (Pdl)	9	NAVARRA	3, 12

N.B. L'asterisco accanto al nome riportato nell'indice della seduta indica che gli interventi sono stati rivisti dagli oratori.

Sigle dei Gruppi parlamentari: Futuro e Libertà per l'Italia: FLI; Italia dei Valori: IdV; Il Popolo della Libertà: PdL; Lega Nord Padania: LNP; Partito Democratico: PD; Unione di Centro, SVP e Autonomie (Union Valdôtaine, MAIE, Io Sud, Movimento Repubblicani Europei): UDC-SVP-Aut:UV-MAIE-Io Sud-MRE; Misto: Misto; Misto-Alleanza per l'Italia: Misto-ApI; Misto-MPA-Movimento per le Autonomie-Alleati per il Sud: Misto-MPA-AS; Misto-Verso Nord: Misto-Verso Nord.

Intervengono, ai sensi dell'articolo 48 del Regolamento, per la Società italiana di farmacologia (SIF), il professor Pierluigi Navarra, consigliere; per la Società italiana di farmacia ospedaliera (SIFO), il dottor Pietro Finocchiaro, segretario nazionale e la dottoressa Roberta Di Turi, componente del Comitato scientifico; per l'Associazione malati patologie autoimmuni italiana (APAI), la dottoressa Michela H. Carloni, responsabile relazioni esterne.

I lavori hanno inizio alle ore 15,05.

PROCEDURE INFORMATIVE

Audizione di esperti

PRESIDENTE. L'ordine del giorno reca il seguito dell'indagine conoscitiva sulle malattie ad andamento degenerativo di particolare rilevanza sociale, con specifico riguardo al tumore alla mammella, alle malattie reumatiche croniche ed alla sindrome HIV, sospesa nella seduta ieri.

Comunico che, ai sensi dell'articolo 33, comma 4, del Regolamento, è stata chiesta l'attivazione dell'impianto audiovisivo e che la Presidenza ha già preventivamente fatto conoscere il proprio assenso. Se non ci sono osservazioni, tale forma di pubblicità è dunque adottata per il prosieguo dei lavori.

È oggi prevista l'audizione per la Società italiana di farmacologia (SIF), del professor Pierluigi Navarra, consigliere; per la Società italiana di farmacia ospedaliera (SIFO), del dottor Pietro Finocchiaro, segretario nazionale, e della dottoressa Roberta Di Turi, componente del Comitato scientifico; per l'Associazione malati patologie autoimmuni italiana (APAI), della dottoressa Michela H. Carloni, responsabile relazioni esterne, che saluto e ringrazio per aver accolto l'invito a partecipare ai nostri lavori.

Do subito la parola al professor Navarra.

NAVARRA. Signor Presidente, durante la mia esposizione farò riferimento ad alcune *slide* riassuntive.

In ordine ai farmaci attualmente a disposizione si possono distinguere gli antinfiammatori «classici», cioè i farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS), da considerare tuttora validi dal punto di vista del trattamento sintomatico dei disturbi, e i glucocorticoidi, che hanno un impiego limitato, per via del profilo di *safety* sfavorevole, a situazioni di lesione di singola articolazione oppure nei trattamenti a breve termine.

Il trattamento cronico a lungo termine dell'artrite reumatoide si effettua sostanzialmente attraverso un gruppo di farmaci *disease modifying*, in grado di modificare l'andamento della patologia e che, quindi, non sono solo dei sintomatici. Mi riferisco in primo luogo al Metotrexato e ad altri farmaci con vari meccanismi immunosoppressori (sulfasalazine, leflunomide, sali d'oro, ciclosporina e così via). Si tratta di farmaci relativamente vecchi quanto alla loro introduzione, con un ben definito profilo rischio-beneficio e un altrettanto ben definito profilo economico, in quanto hanno costi relativamente bassi nel trattamento a lungo termine.

Gli ultimi ad apparire sulla scena sono i cosiddetti farmaci biologici (o biotecnologici), prodotti con tecniche biotecnologiche. Si tratta degli Anti-TNF-alfa e di altri tipi di farmaci che hanno la stessa caratteristica tecnologica e meccanismi di reazione leggermente diversi per tipo di citochina pro-infiammatoria che vanno ad inibire.

Devo evidenziare, inoltre, come nel tempo la patologia si stia modificando. Se consideriamo alcuni indici di valutazione della patologia stessa, come ad esempio la VES o la comparsa di vasculiti, che sono una complicanza tardiva della malattia, nel corso del tempo, su indagini di vasta scala, appare come la malattia stia cambiando, nel senso che si ha una riduzione degli aspetti di criticità da un punto di vista clinico. Quindi, c'è da interrogarsi sui motivi di tale miglioramento della *performance* clinica nel corso del tempo.

Naturalmente un aspetto importante secondo alcuni autorevoli pareri è che parallelamente, nel corso degli ultimi anni, si siano modificati i criteri di diagnosi per cui è sempre più facile e possibile fare una diagnosi precoce. Si può fare un confronto tra i criteri diagnostici degli anni Ottanta e quelli più recenti. Tra i primi vanno indicate le lesioni radiografiche, cioè le erosioni al livello dell'articolazione dell'osso, che però attualmente sono considerate un indice di malattia ben consolidata. Ciò dimostra che fino a non moltissimi anni fa si faceva la diagnosi di questa malattia quando essa era già abbastanza avanti nel suo decorso.

I criteri più nuovi permettono, invece, di distinguere da una parte situazioni di malattia consolidata, per la quale, tutto sommato, in questo momento non si può fare altro che cercare di mantenere la situazione stabile, dall'altra la *early disease*, cioè la diagnosi precoce. Associata a questa vi è anche la possibilità, a seconda delle stime (fino al 50 per cento), di ottenere delle remissioni complete e durature della patologia. Ciò è possibile se si inizia presto il trattamento. Di conseguenza, uno dei motivi per cui la presentazione di questa malattia si sta evolvendo è rappresentato certamente dalla possibilità di fare la diagnosi precoce. L'altro aspetto è legato ai nuovi tipi di farmaci che abbiamo a disposizione.

Quanto alle strategie di trattamento in *early active rheumatoid arthritis*, possiamo considerare il *management* del trattamento nel corso del tempo in relazione alla risposta: dall'inizio, nei primi tre mesi, a seguire, nell'intervallo da tre a sei mesi e poi successivamente da sei a dodici mesi. Si può notare come siano possibili sostanzialmente tre diversi approcci: un approccio conservativo, che in fondo era quello che si aveva

in passato, che portava a non iniziare il trattamento subito; un approccio intermedio, che suggeriva di iniziare con un farmaco della classe DMARD; infine, un approccio più impegnativo anche dal punto di vista dei costi (*expensive*), che prevede l'associazione dall'inizio, fin dalla prima diagnosi, di un farmaco più vecchio con uno di tipo biologico.

Naturalmente l'aspetto importante da considerare è come il costo della terapia con farmaci biologici impatti nel trattamento dei pazienti. In altri termini, c'è da valutare quanti pazienti è sostenibile finanziariamente trattare con agenti biologici, effettuando fin dall'inizio la *early diagnosis*. Tale aspetto non è semplicemente legato alla valutazione dell'*efficacy* del trattamento, ma anche a come questa *efficacy* si traduce in termini di costi.

Una stima abbastanza recente dell'ottobre del 2010 mostra, da un lato, quale sia il guadagno in termini di *Quality Adjusted Life Years* (QALYs), che è un indice che quantifica gli anni di vita guadagnati rispetto ad una malattia e che considera la qualità della vita che si ottiene a seguito di ogni trattamento. Sono esaminate due diverse tipologie di popolazioni: il *baseline* e il *best case*. Significa sostanzialmente analizzare, da una parte, tutti i pazienti affetti da questa malattia, dall'altra, i pazienti che sono stati selezionati in maniera particolare per essere quelli meglio trattabili con un trattamento costoso fin dall'inizio.

Per quanto riguarda i costi, premetto che i dati si riferiscono agli Stati Uniti e quindi non sono direttamente trasferibili alla situazione italiana. Si osserva comunque che, indipendentemente dal tipo di paziente trattato, l'utilizzo di un farmaco biologico fin dall'insorgere della malattia comporta costi maggiori rispetto alle altre opzioni terapeutiche. Si osserva inoltre un vantaggio evidente se si seleziona la popolazione di pazienti trattati con farmaci più costosi.

PRESIDENTE. Ringrazio il professor Navarra per le preziose informazioni fornite e do la parola alla dottoressa Di Turi della Società italiana di farmacia ospedaliera.

DI TURI. Signor Presidente, la relazione sulle malattie reumatiche che mi accingo ad esporre rappresenta brevemente il punto di vista della nostra società scientifica in termini di gestione delle terapie e costi correlati. Alcuni aspetti sono già stati anticipati, comunque va ricordato che il gruppo delle malattie reumatiche ha una prevalenza non trascurabile.

In particolare, l'artrite reumatoide nel mondo oscilla tra lo 0,5-0,7 per cento, ma in Italia sembra che le stime la proiettino verso livelli più alti, attorno allo 0,8 per cento. Purtroppo l'esordio avviene in media attorno ai 50-57 anni, un'età importante dal punto di vista produttivo e sociale, quindi con conseguenze non trascurabili nel caso di degenerazione patologica. I dati di incidenza al momento mostrano continui aumenti della domanda che dovrebbero essere in linea con un aumento della patologia. Tutto questo avviene perché la diagnosi si sta avvalendo di un miglio-

mento delle capacità diagnostiche con la conseguenza che i casi diagnosticati aumentano ogni anno e con essi anche le terapie correlate.

Diagnosi e terapia – come è stato detto – devono essere precoci per prevenire il danno articolare e la conseguente disabilità, che porterebbe ad una diminuzione della qualità della vita dei pazienti. Pertanto, occorre innanzi tutto prevenire al massimo il danno. Ritardare la diagnosi e quindi l'inizio della terapia rischierebbe di favorire, infatti, un'evoluzione della malattia con costi sociali derivati piuttosto importanti.

Per quanto concerne il *setting* assistenziale, il complesso di assistenza che ruota attorno al paziente appare piuttosto complesso perché le patologie del gruppo reumatico sono diverse. Ricordo l'artrite reumatoide, la spondilite anchilosante, l'artrite psoriasica. La sola artrite reumatoide è una patologia che mostra diverse tipologie, legate all'insorgenza più o meno recente, potendo essere autolimitante, persistente erosiva o non erosiva, oppure un'artrite con forme stabilizzate che in qualche caso può portare alla presenza di pluripatologie e quindi alla necessità di multiterapia.

Le terapie possono essere di due tipi, tradizionali e innovative o in combinazione. È stato già detto che la terapia tradizionale comporta l'uso dei cosiddetti FANS (farmaci antinfiammatori non steroidei) oppure dei farmaci steroidei o dei cosiddetti DMARDS (*Disease modifying anti-rheumatic drugs*) sui quali non intendo tornare. Sono tutte categorie terapeutiche a basso costo, storicamente utilizzate e quindi di uso consolidato, per cui sappiamo tanto sul loro livello di sicurezza e sul rischio di utilizzo e di reazioni avverse.

Il problema è diverso per quanto concerne i farmaci biologici cui abbiamo accennato poc'anzi. Si tratta di farmaci che grossolanamente vengono divisi in due principali categorie, i cosiddetti Anti-TNF-alfa e quelli che hanno un'attività leggermente diversa pur con le stesse finalità. La caratteristica di questi farmaci biologici è il costo elevato. Poiché sono di recente introduzione in commercio, anche la loro sicurezza è da verificare. Possono infatti presentare serie e rilevanti reazioni avverse, che richiedono un monitoraggio attento. Per questo motivo l'AIFA li ha inseriti nel programma del cosiddetto monitoraggio intensivo che, in generale, ha previsto per tutti i farmaci di recente introduzione in commercio, con un'estensione delle indicazioni e delle somministrazioni che vengono a modificarsi nel tempo. Per essi quindi il Ministero della salute ha ritenuto di dover acquisire ulteriori informazioni per la sicurezza d'uso. A tal fine esistono appositi elenchi che il Ministero della salute redige e aggiorna semestralmente tramite l'AIFA e molti di questi farmaci biologici sono contenuti in detti elenchi.

Tornando alle strategie terapeutiche, il motivo per cui esiste un quadro altamente complesso, come del resto la stessa patologia, dipende dal fatto di dover elaborare terapie intensive personalizzate, per cui ogni paziente ha un suo specifico trattamento terapeutico. Sono spesso terapie combinate che fanno ricorso a diversi farmaci in associazione e che richiedono controlli frequenti in termini sia di esiti che di sicurezza del trattamento, onde verificare eventuali reazioni avverse che possono richiedere

cambiamenti, aggiunte, *shift* e modifiche frequenti. Ciò comporta controlli con una cadenza almeno trimestrale.

Infine, occorre considerare il cosiddetto *follow-up*, per cui il paziente va seguito nel suo decorso per capire l'eventuale efficacia delle terapie e decidere eventualmente come cambiarle.

A motivo di tale complessità terapeutica, che dipende da quanto abbiamo fin qui detto, le istituzioni si sentono obbligate a redigere delle linee guida. In quasi tutte le Regioni d'Italia sono state redatte delle linee guida che possono essere leggermente diverse tra loro. Ancor di più, nell'ambito delle singole aziende sanitarie, dei singoli ospedali e dei singoli centri si possono trovare protocolli terapeutici diversificati che hanno però il comune obiettivo di facilitare l'approccio terapeutico.

Il recente ingresso dei farmaci biologici nel mercato (a partire dagli anni 2000) rende necessario un serrato monitoraggio clinico, in quanto va valutata ulteriormente sia l'efficacia di detti farmaci, la cosiddetta *effectiveness*, ovvero sia l'efficacia epidemiologica della popolazione che risponde ai trattamenti, sia la sicurezza, intesa quale buon uso del farmaco senza rischio per il paziente. Attualmente la situazione è la seguente: in tutte le Regioni esistono centri di trattamento, anche se purtroppo i requisiti minimi non sempre sono stati definiti; questi dovrebbero riguardare quantomeno gli aspetti strutturali, tecnologici e organizzativi, ma ciò non avviene in tutte le Regioni in maniera omogenea. Questi centri devono prevedere per legge la possibilità di trattare i pazienti con tutti i farmaci disponibili, anche se sul termine «tutti» c'è un punto interrogativo, perché evidentemente l'accessibilità al farmaco e la disponibilità dei farmaci non sono le medesime in tutte le Regioni e ciò modifica il quadro di assistenza offerto al paziente, non rendendolo completamente omogeneo. In ogni caso, questi centri devono essere in grado di trattare i cosiddetti eventi avversi.

Per quanto concerne i costi si evidenziano differenze importanti con riferimento al costo del paziente per anno di terapia. Se si facesse solo riferimento ai farmaci tradizionali, la spesa annuale per paziente si aggirerebbe tra i 400 e i 700 euro, mentre la terapia con farmaci biologici fa lievitare di molto il costo, che varia tra i 12.000 e i 16.000 euro circa. L'elevato costo di questi ultimi richiede quindi un programma di monitoraggio e controllo serrato e costante nell'ambito dell'appropriatezza prescrittiva da parte di organi dedicati, a livello sia regionale che locale, proprio per evitare sprechi e contenere i consumi in maniera utile e razionale.

A titolo di esempio, basta ricordare i dati riferiti alla spesa sostenuta dalla Regione Lazio per alcuni farmaci biologici. Nella tabella a vostra disposizione si evince la spesa per l'anno 2008, la proiezione per il 2009 e la percentuale di incremento che, sul totale dei farmaci indicati, si attesta al 43,2 per cento. Questi dati sono forniti dal flusso FARMED dell'ASP, l'Agenzia di sanità pubblica della Regione Lazio, e mostrano un incremento forte della spesa con riferimento all'uso di tali farmaci.

Si è dunque parlato di aumento della spesa in relazione all'aumento della domanda. Va sottolineato che la prescrizione e l'erogazione, riser-

vate esclusivamente ai centri autorizzati chiaramente identificati, pubblici o convenzionati che siano, di fatto producono un incremento esponenziale della sola spesa ospedaliera. Molto diverso è il quadro da ciò che avviene per la spesa farmaceutica convenzionata, che invece cresce molto meno per il maggiore ricorso a farmaci di vecchia generazione – i cosiddetti generici a brevetto scaduto – e per gli interventi di legge che mirano all'ulteriore contenimento della spesa.

Le proposte della Società italiana di farmacia ospedaliera (SIFO) per migliorare il quadro assistenziale-terapeutico di questi pazienti sono legate, innanzitutto, ad un monitoraggio in rete su scala nazionale attraverso l'istituzione di appositi registri dedicati, che consentano una tracciabilità del farmaco a livello individuale e un'estesa valutazione di rischio, costo ed efficacia di tutti i biologici immessi in commercio in Italia. Ciò porterebbe grandi benefici al Paese. Esperienze di tal genere già ci sono, dal momento che in ambito oncologico è già stato predisposto un registro onco-AIFA che sta dando risultati interessanti.

Con riferimento ai farmaci biologici manca il cosiddetto *cost sharing* o *payment by results*, vale a dire una condivisione del rischio con le ditte farmaceutiche produttrici. Si potrebbe proporre, dopo i primi tre mesi di trattamento, un rimborso del 50 per cento per i cosiddetti pazienti *non responder*, similmente a quanto già sperimentato in oncologia con recupero economico non trascurabile.

Un'ulteriore proposta è un eventuale collegamento in rete tra tutti i centri prescrittori/erogatori, in modo da consentire di monitorare la sicurezza dei farmaci considerati, che richiedono un programma di farmacovigilanza attiva molto ben delineato e attento, nonché l'eventuale monitoraggio dell'equità assistenziale, che in alcuni casi può anche diventare diseguità per una differenza di accessibilità nell'ambito delle diverse Regioni. È anche importante seguire i pazienti nei loro spostamenti o trasferimenti all'interno del Paese e quindi garantire una mobilità in tempo reale.

La presenza di una farmacia o di un farmacista comunque dedicato per la dispensazione *in loco* favorirebbe il monitoraggio dell'appropriatezza di questi trattamenti e garantirebbe l'informazione personalizzata rivolta soprattutto ai medici di medicina generale, che hanno bisogno di un adeguato collegamento sia con i medici specialisti prescrittori che con i pazienti.

CARLONI. Signor Presidente, in primo luogo chiedo scusa alla Commissione per il ritardo. Sono Michela Carloni, responsabile per le relazioni esterne dell'Associazione malati patologie autoimmuni italiana (APAI). Mi scuso altresì con la Commissione perché non avrò un approccio tecnico ai temi trattati, intervenendo piuttosto nella mia veste di volontaria dell'Associazione stessa, con particolare sensibilità ai temi trattati.

In secondo luogo, è bene sottolineare che l'APAI un anno e mezzo fa aveva richiesto alla Commissione un supporto riguardo ad un progetto che, pur interessando anche le malattie reumatiche, potrebbe risultare in

parte fuori tema rispetto all'oggetto dell'indagine conoscitiva. In realtà, noi avevamo chiesto un supporto per un progetto basato su una piattaforma di *e-learning* – da noi già messa a punto – da offrire al servizio dei medici generici, nell'intento di ottimizzare le diagnosi che i medici sono costretti a fare senza avere la piena conoscenza dei sintomi della grande sfera delle patologie autoimmuni e, più specificamente, di quelle reumatiche.

Per far sì che tale piattaforma di *e-learning* possa essere utilizzata e percepita con valore, pur partendo dai contenuti, occorre però che sia certificata e avvalorata dalla stessa struttura sanitaria in modo da attribuire poi dei punteggi e invogliare il singolo medico curante ad entrare nel portale e avvalersi di questi corsi *on-line*. Osservo che l'adozione di tale piattaforma potrebbe garantire anche una forte riduzione in termini di tempi e costi per la stessa struttura pubblica interessata.

È bene sottolineare che un anno e mezzo fa avevamo tentato di presentare tale progetto anche in Commissione europea ma, siccome l'unico modo per proporre il finanziamento in ambito di progetto europeo sarebbe stato quello di un interessamento da parte di almeno due o tre Paesi dell'Unione europea, non è stato possibile procedere in tal senso.

PRESIDENTE. Dottoressa Carloni, lei era stata inserita, in veste di rappresentante dell'APAI, nella lista dei soggetti da audire per portare la voce dei malati di patologie autoimmuni in Italia. Mi sembra che, al momento, il progetto da voi maggiormente perseguito sia con riferimento alle malattie autoimmuni e si sostanzia in una piattaforma di *e-learning* che è adattabile in generale alle malattie autoimmuni e in particolare a quelle reumatiche e che potrebbe avere sviluppi in Italia e in Europa.

Mi preme farle presente però che eventuali aspetti finanziari connessi all'implementazione del progetto di *e-learning* non sono di competenza della Commissione. Tuttavia, se vorrà fornirci maggiori delucidazioni riguardo agli aspetti operativi specifici del progetto, potremo acquisirle agli atti affinché la senatrice Chiaromonte, relatrice sulle malattie reumatiche croniche, e la senatrice Rizzotti, relatrice sulle linee generali, possano apprezzarne i contenuti ai fini dell'elaborazione delle proposte conclusive dell'indagine conoscitiva da sottoporre alla Commissione.

RIZZOTTI (*PdL*). Signor Presidente, ringrazio innanzitutto gli auditi per le interessanti relazioni.

Concordo con tutte le proposte della SIFO soprattutto in ordine al monitoraggio farmacologico dei farmaci biologici in maniera univoca sul territorio nazionale al fine di verificarne l'efficacia reale. Vorrei sapere se la dottoressa Di Turi è in possesso di dati epidemiologici riferiti alla percentuale di pazienti in età fertile affetti da malattia reumatica.

CHIAROMONTE (*PD*). Signor Presidente, anch'io ringrazio gli esperti auditi.

In realtà, le relazioni odierne ci appaiono discordanti rispetto alla relazione svolta la settimana scorsa dai rappresentanti dell'AIFA in ordine ai farmaci biologici e questo ci trova leggermente spiazzati. Essendo le malattie di genere, in particolare quelle reumatiche, particolarmente incisive nella popolazione femminile, abbiamo chiesto con preoccupazione all'Agenzia del farmaco se fosse stata rivolta un'attenzione particolare alle sperimentazioni.

Le nostre preoccupazioni scaturivano anche da sollecitazioni provenienti da alcune associazioni e, segnatamente, dall'associazione «Donne in rete» che chiedeva da tempo maggiore attenzione in ordine a tale tematica. La risposta che abbiamo ricevuto è stata estremamente positiva in quanto l'AIFA ci ha annunciato di aver attivato progetti e studi specifici sulle malattie di genere, con grande compiacimento mio, che sono relatrice per il ramo dedicato alle malattie reumatiche degenerative all'interno dell'indagine conoscitiva in titolo, e dell'altra relatrice. Gradirei pertanto maggiori ragguagli in merito alla sperimentazione dei farmaci biologici sulla popolazione femminile.

Durante le esposizioni degli esperti si è parlato anche dell'incidenza costi-benefici. Come è noto, la sanità americana è molto diversa da quella italiana ed è quindi molto difficile fare un paragone che abbia una finalità ottimizzante per noi. Vorremmo avere però qualche delucidazione sui benefici terapeutici connessi ai farmaci biologici. Ci è stato riferito, infatti, che la terapia con tali farmaci ha costi elevatissimi rispetto a quella con i farmaci tradizionali, ma che essa ha dei benefici. Desidereremmo pertanto capire meglio quali essi siano.

A prescindere da quanto sostenuto dai rappresentanti dell'AIFA, si è parlato comunque di benefici incredibili e addirittura di un possibile arresto della malattia. Ciò è molto interessante in quanto i dati in nostro possesso parlano di una crescita dei malati affetti da malattie reumatiche, che coinvolge molto anche i giovani. Sappiamo che con una maggiore informazione giovani donne, o anche donne quarantenni, possono permettersi di avere gravidanze pur essendo malate. Capire bene quali siano i benefici sarebbe molto importante in quanto consentirebbe di valutare tale aspetto anche in relazione al Piano sanitario nazionale.

PRESIDENTE. In premessa, desidero svolgere, ai fini di una maggiore chiarezza, alcune osservazioni in merito al regolare svolgimento delle indagini conoscitive, probabilmente ripetendo cose già note e banali.

Il compito di un'indagine conoscitiva è proprio quello di porre a confronto i contributi offerti dai diversi soggetti auditi. Non credo sia interesse degli auditi di oggi tanto meno dell'AIFA far emergere posizioni contrastanti; talvolta, però, si possono avere visioni, obiettivi e interessi diversi. Sarà compito del relatore, che si occupa dello specifico argomento, operare scelte in ordine a un determinato tema, esponendo in maniera cronologica quanto appreso dalle audizioni e mettendo a confronto i contributi raccolti per sottoporre poi alla Commissione le valutazioni conseguenti. Dette valutazioni vengono raccolte in un documento conclusivo

ed esposte a tutti gli auditi. Si apre così un dibattito al termine del quale il relatore può modificare o meno la propria opinione. Il risultato definitivo deve essere quindi sottoposto al voto della Commissione, che ci auguriamo, nel caso delle indagini conoscitive, avvenga sempre all'unanimità. Può succedere però che ciò non si verifichi e che permangano posizioni distinte, come è accaduto, ad esempio, per l'indagine conoscitiva svolta nel corso della XIV legislatura sullo stato dell'assistenza psichiatrica in Italia e sull'attuazione dei progetti obiettivo per la tutela della salute mentale.

Ciò detto, entrando nel vivo della discussione odierna, faccio presente che, effettivamente, l'AIFA ha attivato progetti e studi specifici sulle malattie di genere, secondo un approccio che si sta sempre più orientando verso una medicina attenta alle donne. Non più di 10 giorni fa su questo argomento si è tenuto, infatti, un vero e proprio corso di formazione presso l'Istituto superiore di sanità. Il progetto relativo alla realizzazione di una piattaforma di *e-learning* rappresenta un aspetto generale, che certamente confluisce con gli altri temi oggetto dell'indagine; si tratta però di un metodo che non è applicato in maniera omogenea in Europa.

Se si approfondiscono gli effetti dei farmaci di genere pensando solamente alle malattie al femminile, si ha un quadro molto modesto e circoscritto. Tuttavia, va considerato anche che tutti i farmaci distribuiti per altre malattie, se presi secondo la fisiologia della donna e in particolari momenti, hanno una biodisponibilità e una distribuzione completamente diversa. Ciò impone un potenziamento della sperimentazione e degli studi (in particolare quelli di tipo 2 e di tipo 3) sulla sovrapposibilità dei farmaci sulla base di un quadro di ricerca ispirato al genere. Oggi però questa è una regola contrastata, sulla quale l'Italia, che è primo attore, potrebbe essere protagonista in Europa, svolgendo su certi temi addirittura il ruolo di *rapporteur*.

Ciò detto, desidero fare anch'io una richiesta in ordine al quesito più che pertinente della senatrice Chiaromonte. Rispetto al farmaco storico FANS o ad altri farmaci, che avevano determinati effetti collaterali e limiti nell'opportunità terapeutica, vi è stato l'impiego di una serie di farmaci nuovi che hanno sicuramente portato degli avanzamenti importanti in terapia, che però non sono stati espressi con sufficiente chiarezza e che, invece, andrebbero sottolineati. Al contempo, emergono sia un tributo rilevante di *side effects* sia un problema di costi elevati. Per quanto riguarda il primo aspetto, faccio presente che le molecole non si fermano a quelle che ci avete presentato perché sono tuttora all'esame della Commissione tecnico scientifica (CTS) dell'AIFA – lo dico perché, ahimè, ho un po' più di esperienza degli altri – farmaci ulteriormente innovativi. Per tali farmaci appare chiaro come il problema della sicurezza sia ampiamente superato e questo è già un fatto importante.

Su questo modello di farmaci applicare il criterio del *real responder* o *non responder* comporta un problema perché, altrimenti, si rischia di pagare molto un piccolissimo miglioramento. Questo discorso è già evidente nell'ambito dei farmaci oncologici, ma non lo è abbastanza per questi far-

maci. In ogni caso, è già chiaro che vi sia quest'opportunità di sviluppo economico per le aziende. Al riguardo cito il dato riguardante il 2009: ben 540 milioni di euro sono stati impiegati nel settore che una volta veniva definito delle malattie rare e che, invece, è oggi oggetto di un'importante opportunità economica.

Ovviamente, oltre a riconoscere il brevetto del farmaco, con il successivo utilizzo dello stesso, e a fissarne il prezzo, il problema va posto anche in termini di ricerca che, altrimenti, rischia di esaurirsi. Si tratta di vedere anche come risolvere la questione del farmaco biosimilare dopo la scadenza del brevetto del farmaco biotecnologico originale. Questo, però, è un problema più complesso.

Un altro aspetto di questa tematica riguarda l'abbandono delle terapie. Vorrei sapere se esistono dati al riguardo, tenuto conto che, rispetto ai farmaci che avevamo in passato, l'abbandono dello schema terapeutico per la scarsa *compliance* e *side effects* è stato fortemente elevato. Questo può rappresentare un passaggio importante nell'ambito della valutazione dei costi, senza considerare poi l'aumento dei costi diretti e indiretti, dove i primi sono quantificabili in circa il 20 per cento del totale, mentre il resto è rappresentato dai costi indiretti. Quindi, il *tot* farmacologico che appartiene alle medicine storiche, limitato e conosciuto perché appartenente al campo degli equivalenti, non è così facilmente paragonabile al costo di un'altra terapia.

Concordo con la senatrice Chiaromonte circa il fatto che nella relazione questi aspetti non sono stati evidenziati con sufficiente chiarezza, necessaria invece alla nostra indagine, il cui titolo, pur vertendo sulle malattie reumatiche, comprende concetti diversi, fino ad arrivare alla psoriasi.

NAVARRA. Signor Presidente, è necessario un chiarimento perché forse nella prima parte del mio intervento non sono stato sufficientemente chiaro nella spiegazione. I farmaci biologici sono più costosi rispetto alla terapia tradizionale, indipendentemente dal fatto che si utilizzino negli Stati Uniti o in Europa. Il costo può essere quantificato in dollari, in euro o in sterline, ma permane una differenza che è qualcosa su cui non si discute.

Il grafico di cui avete preso visione evidenziava un costo maggiore, che è possibile osservare indipendentemente dal tipo di popolazione considerata, vale a dire una popolazione non selezionata oppure una popolazione in cui i farmaci biologici vengono prescritti a seguito di una selezione (ad esempio un sottogruppo che non risponde a una terapia tradizionale). Il grafico voleva evidenziare che, a fronte dei maggiori costi presenti in ogni caso quando si utilizza un farmaco biologico, i vantaggi si possono esaminare meglio se viene fatta una selezione nel momento in cui si prescrive il farmaco biologico. Questo è quanto accade normalmente.

Questi farmaci sono subentrati sul mercato dopo che la loro efficacia è stata dimostrata su pazienti che avevano fallito in prima istanza con una terapia basata su farmaci tradizionali. Di fatto, nel grafico si evidenzia

l'attuale situazione di impiego di detti farmaci, prescritti soltanto dopo il fallimento di altre linee di trattamento.

Sulla intercambiabilità *tout court* tra il farmaco biologico, nuovo e più costoso, e quelli più vecchi, non disponiamo di informazioni sufficienti per fare un'adeguata valutazione perché detti farmaci, quando arrivano sul mercato, non vengono messi a confronto diretto con i farmaci vecchi. Questi farmaci arrivano sul mercato con una dimostrazione di efficacia in popolazioni già selezionate. Selezionare un paziente in prima diagnosi e assegnarlo in maniera casuale al vecchio trattamento meno costoso, piuttosto che al nuovo più costoso, è un tipo di confronto su cui, al momento, non esiste ancora chiarezza. Ciò dipende esclusivamente dal modo in cui questi farmaci sono stati sviluppati e arrivano sul mercato.

I farmaci biologici riguardano sottogruppi di popolazioni già selezionate. Attualmente, sulla base delle conoscenze mediche, non siamo in grado di sapere cosa comporterebbe arruolare pazienti in prima diagnosi direttamente con un farmaco biologico e quindi capire se ciò porti dei vantaggi e in che misura rispetto al trattamento tradizionale. Attualmente la diagnosi di queste malattie è più precoce rispetto al passato, ma il primo *step* viene sempre realizzato con un farmaco tradizionale.

DI TURI. Signor Presidente, rispondo anzitutto alla domanda posta dalla senatrice Chiaromonte. Anche noi abbiamo evidenziato un dato di ritorno che mostra che la popolazione femminile è colpita dalla patologia, in termini di prevalenza, con un rapporto di tre a uno. Fortunatamente l'incidenza maggiore si sposta verso l'età successiva alla fertilità. Tuttavia, non abbiamo un dato specifico sulle donne in età fertile e, a maggior ragione, avvertiamo l'esigenza di un monitoraggio attento che possa portarci verso una completa comprensione del fenomeno in termini di esiti, perché questo è ciò che ci interessa.

Per quanto concerne la sicurezza dei farmaci, temo di dire cose piuttosto scontate. Come si sa, le sperimentazioni vengono realizzate su una popolazione ristretta e pertanto, in termini di sicurezza, verità nascoste emergono soltanto dopo diversi anni di monitoraggi, perché il numero dei soggetti trattati aumenta esponenzialmente: quindi gli eventi avversi, ovverosia quelle reazioni che hanno un'incidenza molto bassa, si scoprono soltanto dopo molti anni di trattamento.

Questo problema riguarda ovviamente tutti i farmaci nuovi, di recente introduzione, che vanno quindi controllati e seguiti nel tempo al fine di verificarne la sicurezza. Non dimentichiamo che molti dei principi attivi, di recentissima introduzione in commercio e sposati con entusiasmo al momento del loro avvento sul mercato, nel giro di tre o cinque anni sono stati ritirati per gravi reazioni avverse non emerse nei *trials* di sperimentazione. A maggior ragione, in un campo tanto delicato in cui le terapie devono essere garantite e per essere efficaci devono essere seguite dal paziente per molto tempo, la soglia di attenzione deve essere più elevata in virtù della necessità di prevenire al massimo le reazioni avverse.

CHIAROMONTE (PD). La situazione quindi appare complessa. Insisterei pertanto sulla questione dei benefici e quindi sugli effetti collaterali per approfondire, se possibile, questi aspetti.

PRESIDENTE. Per rispondere a queste domande avete la possibilità di inviare alla Commissione ulteriori documenti.

Vorrei sottolineare che questo modello di attenzione per gli studi di fase prima, seconda e così via e il controllo nel tempo dei *side effects* supera perfino il controllo nazionale, perché esistono regole precise che riguardano l'Europa e nel tempo abbiamo osservato operazioni ben più clamorose. Vorrei ricordare al riguardo il problema delle statine, per cui attualmente non esiste più alcun trattamento terapeutico disponibile per gli obesi. Questo a causa del fatto che alcuni farmaci, pur a bassa penetranza e lentamente nel corso del tempo, hanno dimostrato alcune pericolosità. Sarei tentato di aprire una discussione con i colleghi per capire se è giusto procedere in questi termini, perché così facendo eliminiamo il rischio di questi effetti collaterali ma non quello della malattia.

Esistono delle procedure che rappresentano il modello di linea guida e la corretta pratica clinica da seguire, e sono quelle riferite dal professor Navarra. In un caso clinico normalmente il primo approccio è quello di applicare la terapia tradizionale, dopodiché si applicano dei modelli di valutazione che dovrebbero avviare i *non responder* verso i farmaci innovativi. Detti farmaci seguono determinate procedure e hanno costi paurosi. Basta pensare che, prima di prendere in considerazione un farmaco innovativo, possono essere necessari anche 10 anni di studio, oltre a circa 2 miliardi di euro di investimenti. È chiaro pertanto che, al di là del fatto di avere le carte in regola, si persegua una strada del genere solo se si prevede un certo utilizzo. Si scelgono dunque nel tempo solo i casi più candidabili.

La maggior parte di questi farmaci, dunque, non è più nella disponibilità del comune prescrittore, vale a dire il medico di medicina generale, ma esclusivamente della realtà ospedaliera. Ciò comporta alcuni problemi fra i quali vi è in primo luogo l'interruzione della catena culturale. È chiaro, infatti, che lo specialista si indirizza direttamente verso un certo paziente mentre il medico di medicina generale, che è il primo che dovrebbe cogliere gli aspetti legati agli effetti collaterali e alle modalità di sorveglianza, è escluso da questa informazione. Il secondo problema, che è ovviamente analogo, riguarda il farmacista che, nella sua veste di dispensatore privilegiato di questi farmaci, viene sempre più escluso dall'informazione relativa al farmaco moderno e innovativo ed è quindi costretto a limitare la sua azione alla prescrizione di una medicina che risulta arretrata rispetto alla terapia da seguire.

Uno dei problemi principali da affrontare quindi è come ricreare la catena culturale pur mantenendo una giusta propedeuticità tra l'arma di difesa utilizzata – in gergo militare si direbbe una proporzione di ingaggio – e il problema da risolvere. Su tale argomento la discussione è molto aperta e si è ancora alla ricerca di regole comuni, sia in Italia che fuori.

Rilevo poi una serie di contraddizioni rispetto, ad esempio, a una spesa territoriale che, a fronte dei 13 miliardi degli ultimi cinque anni, è calata solo di poco, mentre, nello stesso arco temporale, la spesa ospedaliera, che era pari a circa 1 miliardo, è cresciuta fino a 6 miliardi. Questo dà l'idea di quanto la battaglia sia al momento sproporzionata. Come si può ricreare quel meccanismo? Intanto, anche se non conosco a fondo la questione, rilevo una pericolosità nell'accordo diretto tra il servizio postale e gli ospedali rispetto alla consegna dei farmaci a domicilio. Bisogna piuttosto ricreare un metodo che garantisca la sorveglianza di quel malato e di quella malattia, seguendo però una trafila logica che faccia salve le innovazioni, valutando adeguatamente il rischio-beneficio di una medicina e assicurando un controllo di tutti gli effetti collaterali.

Ovviamente, il problema riguarda anche quei farmaci maturi – di cui oltre 50 su 80 saranno disponibili a fine brevetto nel 2015 – per i quali già si prevede la possibilità dell'inserimento del biosimilare. Si potrebbe pensare che il problema sia risolto, tenuto conto che il biosimilare costerà meno. In realtà, non è così perché la riproducibilità del biotecnologico innovativo non è semplice come quella del farmaco di sintesi. Si potrebbe paragonare, infatti, il farmaco biotecnologico a un vitigno che piantato in Toscana dà origine a un certo vino, in Sardegna a un altro. Siccome il biotecnologico prevede l'utilizzo di una cellula intermedia per dare quel frutto, il problema è che non è così facilmente sovrapponibile.

La giusta ricerca del risparmio e della scelta passa dunque attraverso due regole assolute che l'European Medicines Agency (EMA) ha posto. In primo luogo, queste valutazioni di sovrapposizione vanno fatte caso per caso e non possono essere generalizzate. In secondo luogo, va in ogni caso mantenuta la continuità terapeutica perché modificare una terapia biologica con un'altra può comportare una serie importante di effetti collaterali nei casi considerati. Questo è il circuito complessivo della malattia.

Mentre per alcuni farmaci è molto facile dare una risposta matematica alla richiesta della senatrice Chiaromonte perché ci si può basare su procedure specifiche, su questi aspetti realmente innovativi non è possibile disporre di dati altrettanto precisi. Ecco il motivo per il quale la Commissione ha avviato quest'indagine conoscitiva e ha posto all'ordine del giorno l'esame di un disegno di legge sui biosimilari. Sono necessarie linee guida che riattivino la catena culturale e, rispetto a questo problema, il nostro parere potrà essere complessivamente importante.

Ringrazio dunque i nostri ospiti per il contributo fornito ai lavori della Commissione e dichiaro conclusa l'audizione.

Rinvio il seguito dell'indagine conoscitiva in titolo ad altra seduta.

I lavori terminano alle ore 16,10.

