



## **DISEGNO DI LEGGE**

**d'iniziativa dei senatori Leopoldo DI GIROLAMO, BASSOLI, FIORONI, LUMIA,  
MARITATI, SCOTTI e SCANU**

**COMUNICATO ALLA PRESIDENZA IL 2 OTTOBRE 2008**

Modifiche al decreto-legge 18 settembre 2001, n. 347, convertito,  
con modificazioni, dalla legge 16 novembre 2001, n. 405,  
in materia di farmaci biogenerici o biosimilari

ONOREVOLI SENATORI. - Con l'approvazione, della direttiva 2004/27/CE del Parlamento europeo e del Consiglio, del 31 marzo 2004, che modifica la direttiva 2001/83/CE recante un codice comunitario relativo ai medicinali per uso umano, recepita in Italia con il decreto legislativo 24 aprile 2006, n. 219, è stato introdotto il concetto di medicinali «biosimilari».

Prima dell'adozione della nuova legislazione, la normativa europea, e di conseguenza italiana, riconosceva solo i medicinali definiti «generici» ed «equivalenti», ovvero farmaci che hanno medesima composizione qualitativa e quantitativa e stessa forma farmaceutica del medicinale di marca di riferimento, rispetto al quale si deve dimostrare, mediante prove apposite, di essere «essenzialmente simili».

Le evidenze scientifiche sul tema dei farmaci biologici, hanno indotto il legislatore comunitario e l'Agenzia europea per la valutazione dei medicinali (EMA) ad adottare norme e procedure di autorizzazione all'immissione in commercio (AIC) diverse da quelle che regolano i generici.

Le ragioni di questa scelta sono ascrivibili a motivi di efficacia e di sicurezza.

I farmaci biologici, diversamente da quelli chimici, che possono essere replicati senza difficoltà nei laboratori farmaceutici, sono prodotti usando organismi e sistemi viventi, attraverso una metodica biotecnologica.

La costruzione di una linea cellulare, per la produzione di una proteina ha una sua unicità, così come accade per un individuo, e si determina il fatto che la sostanza prodotta da quella determinata linea cellulare è unica e non replicabile.

A validazione di questo assunto possiamo citare due studi comparativi. Nel primo

sono state confrontate, attraverso *gel isoelectric focusing*, 11 epoetine commercializzate nell'Est asiatico ed in Sud America, e sono state riscontrate significative differenze nella loro composizione biologica. Un altro studio ha comparato emivita di sei somatropine (di identico peso molecolare e non glicosilate) presenti in commercio, trovando valori che andavano da un minimo di 2,15 ore a 10 ore.

Per quel che concerne la sicurezza occorre tener presente il rischio di immunogenicità, ovvero la capacità di stimolare reazioni immunitarie, cosa che aumenta al variare delle molecole, degli eccipienti e delle metodiche di conservazione; poter assicurare la stessa molecola ad un paziente contribuisce certamente alla riduzione del rischio.

In considerazione di questi fatti, nel dicembre 2007, il Consiglio di Stato, sentiti il Ministero della salute, l'Istituto superiore di sanità e l'Agenzia italiana del farmaco, in merito al problema dell'eventuale acquisto di farmaci biosimilari sollevato da alcune regioni, si è espresso con il parere secondo il quale l'equivalenza terapeutica non vale per i farmaci biotecnologici.

L'Unione europea ha previsto un percorso molto rigido e specifico per l'approvazione dei biosimilari. Si è costituito il *Biologic/Biosimilar Medicinal Working Party* (B.M.W.P.) che ha il compito di fornire al Comitato per i prodotti medicinali per uso umano (CHMP) linee guida, informazione scientifica ed ogni altro elemento utile ad assumere decisioni opportune in merito alla commercializzazione dei biosimilari.

In secondo luogo sono state emesse linee guida specifiche, nel 2005 e nel 2006, che stabiliscono le differenze tra farmaci generici e biosimilari, sui controlli di qualità e sulla comparabilità clinica e preclinica dei biosi-

milari e sulle singole molecole biotecnologiche. I primi due farmaci biosimilari, sono stati approvati dall'EMA nell'aprile-maggio del 2006 e sono reperibili in Germania ed Austria. Nel settembre 2007 l'EMA ha autorizzato il commercio di cinque prodotti biosimilari epoetina alfa, che si sono rese disponibili in Romania e Croazia.

Partendo dalle suddette particolarità, alcuni Paesi europei hanno emanato provvedimenti specifici sui biosimilari.

La Francia, sulla base del principio di precauzione e diversamente da quanto previsto per i farmaci generici, ha emanato una legge che impedisce la sostituzione tra il biosimilare ed il prodotto biologico di riferimento ove non vi sia una specifica indicazione da parte del medico. La Spagna ha emanato una legge che definisce i medicinali che costituiscono un'eccezione ai criteri generali di sostituzione e nella lista allegata sono compresi tutti i medicinali biologici.

La questione anche nel nostro Paese è quella dell'opportunità della sostituzione automatica del farmaco biologico con il biosimilare così come previsto per i farmaci generici dall'articolo 7 del decreto-legge 18 settembre 2001, n. 347, convertito, con modificazioni, dalla legge 16 novembre 2001, n. 405.

Questa disposizione infatti prevede che il farmacista ha il dovere di erogare al citta-

dino la versione generica del farmaco a lui prescritto, a meno che non si accoli esso stesso la differenza di prezzo fra i due farmaci e che il medico non riporti sulla ricetta la dicitura «non sostituibile» (ma anche in questo caso la differenza di prezzo resta a carico del cittadino).

Se si considera che le evidenze scientifiche finora disponibili mettono in luce problemi di efficacia e sicurezza, che questi farmaci si usano in patologie particolarmente gravi quali le neoplasie, l'insufficienza renale, le malattie autoimmunitarie, eccetera, che essendo farmaci costosi, la differenza di prezzo tra il biologico ed il biosimilare potrebbe comportare una insostenibilità economica per molti cittadini, si ritiene utile modificare la norma attualmente in vigore affidando alle mani dello specialista la piena responsabilità della prescrizione di farmaci di tale complessità.

Il presente disegno di legge modifica quindi l'articolo 7 del decreto-legge 18 settembre 2001, n. 347, convertito, con modificazioni, dalla legge 16 novembre 2001, n. 405, prevedendo che le disposizioni in materia di rimborsabilità e di sostituibilità dei farmaci «generici» ed «equivalenti», non si applicano ai farmaci biogenerici o biosimilari, così come definiti dall'articolo 10, comma 7, del decreto legislativo 24 aprile 2006, n. 219.

## DISEGNO DI LEGGE

---

### Art. 1.

1. All'articolo 7 del decreto-legge 18 settembre 2001, n. 347, convertito, con modificazioni, dalla legge 16 novembre 2001, n. 405, dopo il comma 4 è aggiunto il seguente:

«4-*bis*. Le disposizioni di cui al presente articolo non si applicano ai farmaci biogenerici o biosimilari, così come definiti dall'articolo 10, comma 7, del decreto legislativo 24 aprile 2006, n. 219».