

XX CONGRESSO NAZIONALE AMD 2015

Genova, 13/16 maggio 2015 Centro Congressi Magazzini Del Cotone

L'EVOLUZIONE DELLA DIABETOLOGIA ALLA LUCE DEL
PIANO NAZIONALE DIABETE

EQUIVALENZA ED EFFICACIA COMPARATIVA DEI FARMACI GENERICI

Linee guida come strategia per la dimostrazione di equivalenza: l'esperienza della Regione Liguria
Parte I: profilo giuridico-amministrativo

Dott.ssa Guendalina Prandi

Regione Liguria: Settore Affari giuridici, programmazione, organizzazione e politiche del farmaco



LINEE GUIDA COME STRATEGIA PER LA DIMOSTRAZIONE DI EQUIVALENZA: L'ESPERIENZA DELLA REGIONE LIGURIA

Parte I: profilo giuridico-amministrativo

TETTO DI SPESA FARMACEUTICA TERRITORIALE E OSPEDALIERO.

Il tetto della spesa farmaceutica è un parametro di riferimento calcolato in una percentuale del fabbisogno, determinato in sede di riparto del FSR, cioè determinato percentualmente sul finanziamento complessivo regionale. Attualmente esistono due tetti per la farmaceutica: territoriale e ospedaliero.

Al primo ineriscono : spesa convenzionata, distribuzione diretta pura, distribuzione in nome per conto e ticket fisso per ricetta;

Il secondo riguarda la spesa relativa al trattamento dei pazienti in regime ospedaliero

Il tetto per la spesa farmaceutica è stato introdotto dapprima esclusivamente per la spesa convenzionata (artt 4 e 5 del D.L. 347 del 18.09.2001, convertito con modificazioni nella legge 405 del 16.11.2001)

è stato negli anni modificato nella percentuale e nelle regole, per farvi entrare progressivamente altre voci della farmaceutica territoriale

nel 2007 è stato introdotto il tetto per la spesa ospedaliera con una propria distinta percentuale (art. 5 dl 159/2007 convertito nella l. 222/2007)

LINEE GUIDA COME STRATEGIA PER LA DIMOSTRAZIONE DI EQUIVALENZA: L'ESPERIENZA DELLA REGIONE LIGURIA

Parte I: profilo giuridico-amministrativo

NORMATIVA

Farmaci Equivalenti

dlgs 178/1991 art 1, c. 3 recepimento di una serie di direttive tra le quali la 89/105/CEE;
art. 3, c 130 della l. 28.12.1995, n. 549 introduce la definizione di prodotto "generico":
d.l. 20.06.1996, n. 323 disposizioni urgenti per il risanamento della finanza pubblica: convertito in legge, con modificazioni, dalla l. 8.08.1996, n. 425 limite di spesa farmaceutica- bioequivalenza
dl 323 del 20.6.1996 (convertito dalla l. 425/96) amplia il concetto di generico
art. 7 allegato d.p.r. 21.02.1989, n. 94 accordo collettivo nazionale per la disciplina dei rapporti con le farmacie, ai sensi dell'art. 48 della l. 23.12.1978, n. 833.
art. 6 d.p.r. 371/1998 regolamento recante norme concernenti l'accordo collettivo nazionale per la disciplina dei rapporti con le farmacie pubbliche e private: disciplina la sostituzione per fini terapeutici
art. 6 l.362/1999: concetto di urgenza
d.l. 347/2001 convertito dalla l. 405/2001 art. 7: disciplina "la clausola di non sostituibilità" brevetto, prescrizione,
la legge finanziaria 2001 (l. 388/2000) che dal 1. 09. 2001 (d.l. 30.06.2001, n.246) modifica le modalità di rimborso dei medicinali non più coperti da brevetto e inseriti nel ssn.
d.l. 87/2005 art. 1 bis convertito dalla l. 149 del 26.07.2005: il termine "generico" è sostituito da "medicinale equivalente"
d.lgs. 219/2006: attuazione della direttiva 2001/83/CE (e successive direttive di modifica) relativa ad un codice comunitario concernente i medicinali per uso umano, nonché della direttiva 2003/94/CE : reca tutte le definizioni utili in materia farmaceutica
art.17 del d.l. 6.07.2011 n.98 e art. 11 comma 12 del d.l. 24.01.2012 n.1: entrambi novellati dall'art. 15 "disposizioni urgenti per l'equilibrio del settore sanitario e misure di governo della spesa farmaceutica" del d.l. 6-7-2012 n. 95 conv. con modif. nella l. 07.08.2012 n. 135
d.l. 1/2012 art. 11. c. 12 nuove istruzioni per il medico nel prescrivere un farmaco; parzialmente modifica l'art.11 comma 9 del d.l. 31.05.2010 n.78 convertito, con modificazioni, dalla l. 30.07.2010 n.122

LINEE GUIDA COME STRATEGIA PER LA DIMOSTRAZIONE DI EQUIVALENZA: L'ESPERIENZA DELLA REGIONE LIGURIA

Parte I: profilo giuridico-amministrativo

comma 11 ter dell'art. 15 del d.l. 6.7.12 n. 95 (convertito con modificazioni dalla l. 7.08.12 n.135) introdotto dal dl 179/2012: inserito dall'art. 13-bis comma 1, dl 18.10.2012 n.179 convertito, con modificazioni, dalla l. 17.12.2012 n.221 che ha sostituito l'originario comma 11-bis con gli attuali commi 11-bis e 11-ter: domanda esclusivamente all'agenzia italiana del farmaco le decisioni sull'equivalenza terapeutica tra medicinali contenenti differenti principi attivi: valutazioni imprescindibili per le procedure di gara regionali e locali;

art.4 d.l. 347 del 18.09.2001, convertito con modificazioni nella l. 405 del 16.11.2001: introduzione del tetto farmaceutica territoriale: le regioni devono adottare misure di contenimento della spesa in vista della copertura di eventuali disavanzi di gestione e l'art. 5 che prevede che le regioni adottino i provvedimenti necessari ad assicurare il rispetto del tetto della spesa farmaceutica territoriale;

art. 48, comma 1 dl 269/2003 poi modificato nel 2007 introduzione del tetto della farmaceutica ospedaliera

art. 5 d.l. 159/2007 convertito nella l. 222/2007: netta separazione e distinzione tra i due tetti, da questa data le modifiche hanno interessato solo il valore dei tetti

art. 22 del d.l 78 del 01.07.2009, convertito con modificazioni nella l.n. 102 del 03.08.2009, che ridetermina ulteriormente il tetto della spesa farmaceutica territoriale nella misura del 13,3% a decorrere dal 2010;

art. 11 del d. l. n. 78 del 31.05.2010, convertito con modificazioni nella l. n. 122 del 30.07.2010, che prevede una serie di interventi per il controllo della spesa sanitaria

LINEE GUIDA COME STRATEGIA PER LA DIMOSTRAZIONE DI EQUIVALENZA: L'ESPERIENZA DELLA REGIONE LIGURIA

Parte I: profilo giuridico-amministrativo

Farmaci Biosimilari

legge n. 648/96 ha previsto, tra l'altro, che per il trattamento di una patologia per la quale non sia disponibile una valida alternativa terapeutica possono essere impiegati ed erogati a carico del SSN farmaci autorizzati per altra indicazione terapeutica (utilizzo off-label) per i quali siano disponibili dati di sicurezza ed efficacia raccolti in studi clinici almeno di fase II previo parere della Commissione consultiva Tecnico Scientifica (CTS) dell'AIFA.

direttiva 2001/83/CE dell'Unione Europea (e successive modificazioni apportate con la Direttiva 2003/63/CE e Direttiva 2004/27/CE) all'art. 10(4) ha introdotto nella legislazione una definizione implicita di prodotto biosimilare **art. 7 del D. L. 18.09.01, n° 347**, convertito con modificazioni, dalla legge 16.11.2001, n° 405 reca norme applicate in via analogica ai farmaci biosimilari"

decreto legislativo n.219/2006 all'articolo 10 punto 7: recepisce nella normativa italiana il concetto di "medicinale biologico simile" che richiama il documento dell'EMA/940451/2001 "EMA Procedural advice for users of the Centralised Procedure for Similar Biological Medicinal Products applications"

direttiva 2010/84/UE la nuova normativa in materia di farmacovigilanza ,classifica i medicinali biologici e i biosimilari come "priorità" per le attività di farmacovigilanza e ne impone l'inclusione in una specifica lista di prodotti soggetti a monitoraggi aggiuntivi.

EMA/837805/2011 del 27 settembre 2012 *Questions and Answers on biosimilar medicines:* EMA definisce il medicinale biosimilare

legge 296/2006 (finanziaria 2007);

legge 244/2007 (finanziaria 2008) comma 353 art. 2;

d.l. n. 159 dell'1.10.2007 convertito con modificazioni nella Legge n. 222 del 29.11.2007;

d.l. n. 39 del 28.04.2009 convertito con modificazioni nella Legge n. 77 del 24.06.2009;

d.l. 01.07.2009 n. 78 convertito con modificazioni nella Legge 3.08.2009 n. 102;

Position paper AIFA del 28.05.2013: i farmaci biosimilari

LINEE GUIDA COME STRATEGIA PER LA DIMOSTRAZIONE DI EQUIVALENZA: L'ESPERIENZA DELLA REGIONE LIGURIA

Parte I: profilo giuridico-amministrativo

Diabete in Liguria

Deliberazione Consiglio Regionale n. 22 del 30.09.2009: approvazione Piano socio-Sanitario Regionale 2009-2011

DGR 1879 del 22.12.2009: Costituzione Comitato tecnico e Gruppi di coordinamento delle Reti tematiche

L.R. 9/08/2013 n.27 norme per la prevenzione , la diagnosi e la cura del diabete mellito
Dgr 847 del 4/07/2014 istituzione della commissione diabetologica regionale

ATTORI DELL'ESPERIENZA LIGURE

REGIONE: Settore Affari Giuridici, Programmazione, Organizzazione e Politiche del Farmaco

ARS: agenzia regionale sanitaria, della quale fa parte la **CRA:** centrale regionale acquisti

AA.SS.LL.: aziende sanitarie locali

ENTI OSPEDALIERI

IRCCS: istituti di ricerca e cura a carattere scientifica

MEDICI PRESCRITTORI: dipendenti o convenzionati col SSR

FARMACIE: pubbliche e private convenzionate col SSR

**LINEE GUIDA COME STRATEGIA PER LA DIMOSTRAZIONE DI EQUIVALENZA: L'ESPERIENZA DELLA
REGIONE LIGURIA**

Parte I: profilo giuridico-amministrativo

**PRINCIPALI PROVVEDIMENTI AMMINISTRATIVI REGIONALI IN
MATERIA DI EQUIVALENTI E BIOSIMILARI**

LINEE GUIDA COME STRATEGIA PER LA DIMOSTRAZIONE DI EQUIVALENZA: L'ESPERIENZA DELLA REGIONE LIGURIA

Parte I: profilo giuridico-amministrativo

PIANO REGIONALE DI QUALIFICAZIONE DELL'ASSISTENZA FARMACEUTICA TERRITORIALE E OSPEDALIERA

E' un documento, approvato con provvedimento amministrativo della giunta regionale, che ha come scopo dare atto dello stato di attuazione degli interventi già adottati nella regione in materia farmaceutica e di fissarne nuovi, in modo da ottenere un miglioramento complessivo in termini di efficienza, di costi e di appropriatezza terapeutica dell'assistenza farmaceutica territoriale e ospedaliera.

La concreta attuazione degli indirizzi programmatici, delle azioni individuate e degli obiettivi di sistema per l'Assistenza Farmaceutica, fissati nel Piano, è rimessa sia alla regione, sia alle aziende ed enti sanitari liguri in relazione alle rispettive competenze; questi ultimi in attuazione del piano regionale sono tenuti ad adottare specifici piani attuativi nell'ambito e nel rispetto delle loro autonome scelte gestionali.

LINEE GUIDA COME STRATEGIA PER LA DIMOSTRAZIONE DI EQUIVALENZA: L'ESPERIENZA DELLA REGIONE LIGURIA

Parte I: profilo giuridico-amministrativo

dgr n. 1666/2006 "Quadro di riferimento programmatico" di approvazione del primo piano di contenimento della spesa farmaceutica così come integrata dalla deliberazione di G. R. n° 175 del 28.02.07 " Riapprovazione del programma operativo di cui alla DGR 928/06 e ulteriori adempimenti necessari alla sottoscrizione dell'accordo con il Ministero della Salute e il Ministero dell'economia e delle Finanze (L. 296/06)"

dgr n. 544/2009 adozione del "Piano di Qualificazione e Razionalizzazione dell'Assistenza Farmaceutica territoriale e ospedaliera per il biennio 2009-2010"

dgr 759/2011 "Approvazione del piano di qualificazione dell'assistenza farmaceutica territoriale e ospedaliera 2011-2012"

dgr 581/2012 Piano di qualificazione dell'assistenza farmaceutica territoriale e ospedaliera 2011 - 2012 - Seconda annualità.

dgr 436/2013 Piano di qualificazione dell'assistenza farmaceutica territoriale e ospedaliera 2013-2014

dgr 698/2014 Piano di qualificazione dell'assistenza farmaceutica territoriale e ospedaliera 2013-2014 - seconda annualità.

dgr n. 805 del 4/07/2008 di costituzione della Centrale Regionale degli Acquisti (CRA) di cui all'art.7 della l.r. n.14 del 03/04/2007

dgr 1706/2010 "Indirizzi per la predisposizione del programma di attività dell'Agenzia sanitaria regionale per l'anno 2011"

dgr 604/2011 Programma delle attività dell'Agenzia Sanitaria Regionale anno 2011. Definizione e approvazione.

dgr n. 100 del 3.2.12 "Indirizzi per la predisposizione del programma di attività dell'Agenzia sanitaria regionale per l'anno 2012"

dgr 207/2013 "Indirizzi per la predisposizione del programma di attività dell'Agenzia sanitaria regionale per l'anno 2013"

dgr 379/2014 "Indirizzi per la predisposizione del programma di attività dell'Agenzia sanitaria regionale per l'anno 2014"

dgr 391/2015 "Indirizzi per la predisposizione del programma di attività dell'Agenzia sanitaria regionale per l'anno 2014"

LINEE GUIDA COME STRATEGIA PER LA DIMOSTRAZIONE DI EQUIVALENZA: L'ESPERIENZA DELLA REGIONE LIGURIA

Parte I: profilo giuridico-amministrativo

DEFINIZIONI

MEDICINALE EQUIVALENTE

Un medicinale sviluppato per essere uguale a un medicinale che è già stato autorizzato (il "medicinale di riferimento").

Direttiva 2001/83/CE: è un prodotto che ha la stessa composizione qualitativa e quantitativa in termini di principi attivi e la stessa forma farmaceutica del medicinale di riferimento con il quale è bioequivalente

OMS: è un medicinale intercambiabile (=bioequivalente) con l'originatore, che rappresenta il prodotto innovatore; è sviluppato per essere uguale al medicinale micromolecolare di sintesi chimica di riferimento

Art. 3 comma 130 della L. 28.12.1995, n. 549 lo definisce: specialità medicinale "essenzialmente simile" ad un prodotto il cui brevetto è scaduto e del quale imita la formulazione, con stessa composizione quali-quantitativa di principio/i attivo/i e da una forma farmaceutica equivalente.

La legge. 149 del 26 luglio 2005 sostituisce il termine "generico" con "**medicinale equivalente**"

I medicinali equivalenti non hanno necessariamente la medesima composizione in eccipienti, non sono necessariamente formulati con l'identica tecnologia farmaceutica ma solo con una tecnologia equivalente e sono prodotti da impianti differenti e commercializzati da ditte differenti, sebbene possano essere a volte collegate all'azienda proprietaria del *brand*.

Sono registrati e commercializzati con la denominazione comune internazionale del principio attivo seguito dal nome del produttore (titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio) e devono avere un prezzo inferiore di almeno il 20% rispetto a quello del prodotto innovatore o *brand* (con nome di fantasia).

L'attuale normativa italiana incentiva la scambiabilità tra il prodotto *brand* e l'equivalente, in quanto, rimborsa al farmacista il prezzo dell'equivalente di riferimento piuttosto che quello del prodotto innovatore, *brand*, a meno che il medico esprima chiaramente in ricetta la non sostituibilità con l'equivalente. (clausola introdotta nel 2001)

l'art. 11 ter del D.L. 6.7.12, n. 95 convertito con modificazioni dalla L. 7.8.12 n.135 demanda esclusivamente all'Agenzia italiana del farmaco le decisioni sull'equivalenza terapeutica tra medicinali contenenti differenti principi attivi, da tenere presenti nelle procedure di gara

LINEE GUIDA COME STRATEGIA PER LA DIMOSTRAZIONE DI EQUIVALENZA: L'ESPERIENZA DELLA REGIONE LIGURIA

Parte I: profilo giuridico-amministrativo

MEDICINALE BIOSIMILARE

Un medicinale biosimilare è un medicinale biologico sviluppato per essere simile a un medicinale biologico esistente (il "medicinale di riferimento").

I biosimilari non possono essere definiti medicinali generici, perché i generici hanno strutture chimiche più semplici e sono considerati identici ai loro medicinali di riferimento

Il principio attivo di un biosimilare e del suo medicinale di riferimento sono essenzialmente la stessa sostanza biologica, ma potrebbero esserci differenze di minore entità a causa della loro natura complessa e degli altrettanto complessi metodi di produzione.

Come il medicinale di riferimento, il biosimilare ha un grado di variabilità naturale.

Se il biosimilare viene approvato, significa che questa variabilità ed eventuali differenze tra il biosimilare e il suo medicinale di riferimento si sono dimostrate ininfluenti sulla sicurezza e l'efficacia.

I biosimilari vengono normalmente autorizzati diversi anni dopo l'approvazione del medicinale di riferimento. Questo perché il medicinale di riferimento beneficia di un periodo di esclusività commerciale, durante il quale i biosimilari non possono essere autorizzati

La normativa italiana ha recepito la definizione europea con il decreto legislativo n.219/2006 all'articolo 10 comma 7.

I medicinali generici hanno strutture chimiche più semplici e sono considerati identici ai loro medicinali di riferimento

LINEE GUIDA COME STRATEGIA PER LA DIMOSTRAZIONE DI EQUIVALENZA: L'ESPERIENZA DELLA REGIONE LIGURIA

Parte I: profilo giuridico-amministrativo

BIOSIMILARITÀ

intesa come la comparabilità tra un biosimilare ed il suo prodotto di riferimento
È il termine normativo utilizzato nella UE per indicare la comparabilità

COMPARABILITÀ

La comparabilità tra un medicinale di riferimento (biologico o biotecnologico) e il suo biosimilare è il principio fondamentale dello sviluppo di un biosimilare ; è un concetto scientifico

L'esercizio di comparabilità è un solido confronto diretto e graduale tra i due farmaci, eseguito per fasi:

1° comparabilità della quality =confronto sotto il profilo fisico -chimico e biologico

2° comparabilità non clinica: studi non clinici che garantiscono la stessa sicurezza ed efficacia del biosimilare rispetto a quello di riferimento, a fronte di differenze qualitative

3° comparabilità clinica: studi che garantiscono la stessa sicurezza ed efficacia del biosimilare rispetto a quello di riferimento, a fronte di differenze qualitative

IMMUNOGENICITÀ:

la capacità di indurre una reazione immunitaria nell'organismo

INTERCAMBIABILITÀ

Riferita alla pratica medica è così definita:

- Secondo la definizione dell'OMS è prodotto farmaceutico intercambiabile: *"un prodotto che si prevede abbia lo stesso effetto clinico di un prodotto comparatore e possa essere sostituito ad esso nella pratica clinica"* (Ref: WHO Technical Report Series, No. 937, 2006).
- L'intercambiabilità si riferisce alla pratica medica di sostituire un farmaco con un altro equivalente in un determinato contesto clinico su iniziativa o con l'accordo del medico prescrittore (definizione *European Generic medicines Association, EGA*).
- L'intercambiabilità si riferisce alla pratica medica di sostituire un farmaco con un altro che ha lo stesso profilo beneficio-rischio e che si prevede abbia lo stesso effetto clinico in un determinato contesto clinico su iniziativa o con l'accordo del medico prescrittore. (definizione EFPIA-EBE/EuropaBIO).

Al contrario, in ambito esclusivamente statunitense, i termini "intercambiabile" o "intercambiabilità", in riferimento ad un prodotto biologico, indicano che *"il prodotto biosimilare può essere sostituito al prodotto di riferimento senza l'intervento del medico che ha prescritto quest'ultimo."* (*Biologics Price Competition and Innovation Act, BPCI Act SEC. 7002 b*).

In tale contesto, la definizione di intercambiabilità di un biosimilare rispetto al prodotto di riferimento viene, infatti, stabilita, da parte di una commissione della FDA sulla base della documentazione che deve essere presentata rispondendo a specifici criteri definiti a priori. Quindi, una volta definito intercambiabile il prodotto biosimilare, non è necessaria per la sua sostituzione la decisione del clinico sul singolo caso.

SOSTITUIBILITÀ

La sostituibilità fa, invece, riferimento alla pratica di sostituire un farmaco con un altro farmaco, spesso più economico per il servizio sanitario o per il paziente, che abbia la stessa composizione qualitativa e quantitativa di sostanze attive, la stessa forma farmaceutica e via di somministrazione e sia bioequivalente con il medicinale di riferimento sulla base di appropriati studi di Agenzia Italiana del Farmaco (*Position Paper sui Farmaci Biosimilari*).

La **sostituibilità automatica** (degli equivalenti) da parte dei farmacisti si riferisce alla pratica per cui il farmacista ha la facoltà, oppure è tenuto, conformemente a norme nazionali o locali, a dispensare, al posto del medicinale prescritto, un farmaco equivalente e intercambiabile, senza consultare il medico prescrittore.

si possono distinguere:

1. la **sostituibilità primaria**: riferita alla pratica medica di iniziare un nuovo trattamento con un prodotto biosimilare (o con un equivalente) piuttosto che con il prodotto originatore di riferimento;
2. la **sostituibilità secondaria** riferita alla pratica medica e/o del farmacista di modificare la terapia di un paziente già in trattamento con un farmaco biologico con il suo biosimilare

In Italia:

per l'AIFA i medicinali biologici e biosimilari non possono essere considerati *sic et simpliciter* alla stregua dei prodotti equivalenti, quindi ne è esclusa la vicendevole sostituibilità terapeutica automatica

biologici di riferimento e biosimilari sono medicinali simili, ma non identici, quindi i biosimilari non sono inclusi nelle liste di trasparenza che consentono la sostituibilità automatica tra prodotti equivalenti.

rimane una decisione clinica affidata al medico specialista prescrittore la scelta di trattamento con un farmaco biologico di riferimento o con un biosimilare