



Agenzia Italiana del Farmaco

AIFA

RIFORMA DELLA DETERMINAZIONE RECANTE "PROCEDURA DI APPLICAZIONE DELL'ARTICOLO 15, COMMA 11 TER, DEL DECRETO LEGGE 6 LUGLIO 2012, N. 95 (DISPOSIZIONI URGENTI PER LA REVISIONE DELLA SPESA PUBBLICA CON INVARIANZA DEI SERVIZI AI CITTADINI NONCHE' MISURE DI RAFFORZAMENTO PATRIMONIALE DELLE IMPRESE DEL SETTORE BANCARIO) CONVERTITO CON MODIFICAZIONI NELLA LEGGE 7 AGOSTO 2012, N. 135 e S.M.I".

IL DIRETTORE GENERALE

Visto l'articolo 48 del Decreto legge 30 settembre 2003, n. 269, convertito, con modificazioni, nella Legge 24 novembre 2003, n. 326 e s.m.i., che istituisce l'Agenzia italiana del farmaco (AIFA);

Visti gli articoli 8 e 9 del decreto legislativo 30 luglio 1999, n. 300 e s.m.i.;

Visto il Decreto del Ministro della salute, emanato di concerto con il Ministro della funzione pubblica ed il Ministro dell'economia e delle finanze 20 settembre 2004, n. 245, come modificato dal Decreto del Ministro della salute, emanato di concerto con il Ministro della funzione pubblica e il Ministro dell'economia e delle finanze 29 marzo 2012, n. 53 e, in particolare, gli articoli 10, comma 2, lettera e) e 19;

Visto il decreto del Ministro della Salute 8 Novembre 2011, registrato dall'Ufficio centrale del bilancio al registro "Visti semplici", foglio n. 1282, in data 14 Novembre 2011, con cui è stato nominato Direttore Generale dell'Agenzia italiana del farmaco il Prof. Luca Pani, a decorrere dal 16 Novembre 2011;

Visto il Regolamento di organizzazione, di amministrazione e dell'ordinamento del personale dell'Agenzia italiana del farmaco, della cui pubblicazione sul sito istituzionale dell'AIFA è stato dato avviso nella Gazzetta Ufficiale – Serie Generale n.22 del 28 Gennaio 2015;

Visto il Regolamento recante norme sull'organizzazione e il funzionamento della Commissione consultiva Tecnico - Scientifica e del Comitato Prezzi e Rimborso, approvato con Delibera del CDA n. 7 del 20 gennaio 2014;

Vista la Legge 7 agosto 1990, n. 241 e s.m.i. e, in particolare, gli articoli 16 e 17;

Visto il Regolamento AIFA del 1 settembre 2010, per l'attuazione degli articoli 2 e 4 della Legge 7 agosto 1990, n. 241 e s.m.i., per l'accesso ai documenti amministrativi e la dematerializzazione e, in particolare, l'articolo 8;

Visto l'articolo 15, comma 11 *ter*, del Decreto legge 6 luglio 2012, n. 95, convertito con modificazioni nella Legge 7 agosto 2012, n. 135 e s.m.i, secondo cui *"nell'adottare eventuali decisioni basate sull'equivalenza terapeutica fra medicinali contenenti differenti principi attivi, le Regioni si attengono alle motivate e documentate valutazioni espresse dall'Agenzia italiana del farmaco"*;

Vista la Determinazione n. 204/2014, avente ad oggetto la *"Procedura di applicazione dell'Art. 15, comma 11 *ter* del Decreto Legge 6 Luglio 2012, n.95 (disposizioni urgenti per la revisione della spesa pubblica con invarianza dei servizi ai cittadini nonché di rafforzamento patrimoniale delle imprese del settore bancario) convertito con modificazioni in Legge 7 Agosto 2012, n.135"*.

Visto il verbale della seduta del 12 febbraio 2016 della Commissione Tecnico Scientifica dell'AIFA, con cui vengono individuati ed approvati i *"Criteri da applicare per la valutazione da parte di AIFA delle richieste di equivalenza terapeutica fra due o più farmaci"*;

Considerato che le valutazioni in ordine alla effettiva equivalenza terapeutica tra diversi principi attivi rivestono particolare rilevanza per la tutela della salute nonché ai fini della garanzia dei livelli essenziali di assistenza e della uniforme erogazione, sul territorio nazionale, delle prestazioni ad essi riconducibili;

Ritenuto, conseguentemente, opportuno procedere alla sostituzione della suddetta Determinazione n. 204/2014, per meglio definire la procedura da seguire per sottoporre la richiesta di parere di cui all'art. 15, comma 11-*ter*, del decreto legge 6 luglio 2012, n. 95, nonché per chiarire alle Regioni quali siano i requisiti che i medicinali contenenti principi attivi diversi devono possedere per poter essere ammessi alla valutazione di equivalenza terapeutica fra due o più farmaci;



DETERMINA

Art. 1

1. Sono adottate le *“Linee guida sulla procedura di applicazione dell’articolo 15, comma 11 ter del decreto legge 6 luglio 2012, n. 95 (Disposizioni urgenti per la revisione della spesa pubblica con invarianza dei servizi ai cittadini nonché misure di rafforzamento patrimoniale delle imprese del settore bancario), convertito con modificazioni in legge 7 agosto 2012, n. 135”* (di seguito *“Linee Guida”*), al cui interno sono stati anche inseriti i *“Criteri da applicare per la valutazione da parte di AIFA delle richieste di equivalenza terapeutica fra due o piu’ farmaci”*, individuati ed approvati dalla Commissione Tecnico Scientifica dell’AIFA nel corso della seduta del 12 febbraio 2016.
2. Le Linee guida di cui al comma 1 costituiscono parte integrante della presente determinazione.

Art. 2

1. La presente Determinazione e le Linee Guida sono pubblicate nel sito istituzionale dell’AIFA ed inviate alla Conferenza permanente per i rapporti tra lo Stato, le Regioni e le Province autonome di Trento e Bolzano.
2. La presente Determinazione sostituisce la Determinazione n. 204/2014 indicata nelle premesse dalla data di pubblicazione nel sito istituzionale dell’AIFA .

Roma, 31/03/2016

Il Direttore Generale
(Luca Pani)



ALLEGATO 1

LINEE GUIDA SULLA PROCEDURA DI APPLICAZIONE DELL'ARTICOLO 15, COMMA 11 TER DEL DECRETO LEGGE 6 LUGLIO 2012, N. 95 (DISPOSIZIONI URGENTI PER LA REVISIONE DELLA SPESA PUBBLICA CON INVARIANZA DEI SERVIZI AI CITTADINI NONCHE' MISURE DI RAFFORZAMENTO PATRIMONIALE DELLE IMPRESE DEL SETTORE BANCARIO), CONVERTITO, CON MODIFICAZIONI NELLA LEGGE 7 AGOSTO 2012, N. 135 e S.M.I.

L'articolo 15, comma 11 ter, del Decreto legge 6 luglio 2012, n. 95, convertito, con modificazioni, nella Legge 7 agosto 2012, n. 135 e s.m.i. ("art. 15, comma 11 ter"), dispone espressamente che *"nell'adottare eventuali decisioni basate sull'equivalenza terapeutica fra medicinali contenenti differenti principi attivi, le Regioni si attengono alle motivate e documentate valutazioni espresse dall'Agenzia Italiana del Farmaco"*¹.

La valutazione dell'equivalenza terapeutica è un metodo attraverso cui è possibile confrontare principi attivi diversi al fine di identificare, per le stesse indicazioni, aree di sovrapposibilità terapeutica nelle quali non siano rinvenibili, alla luce delle conoscenze scientifiche, differenze cliniche rilevanti in termini di efficacia e di sicurezza.

Tale approccio non esclude l'esistenza di peculiarità di singoli principi attivi, che dovranno essere identificate e garantite nell'uso clinico.

Obiettivo principale del presente documento è quello di definire i criteri da utilizzare per stabilire l'equivalenza terapeutica ai fini dell'acquisto dei farmaci in concorrenza. Tale equivalenza deve ritenersi già dimostrata per i farmaci originatori ed i rispettivi equivalenti ex art. 1 -bis del Decreto legge 27 maggio 2005, n. 87, convertito, con modificazioni, nella Legge 26 luglio 2005, n. 149, nonché per i farmaci biologici di riferimento, inclusi i biotecnologici, ed i corrispondenti biosimilari, che infatti restano esclusi dall'ambito di applicazione dell'art. 15, comma 11 ter.

L'identità del principio attivo, della forma farmaceutica e la prova della bioequivalenza, dimostrate in sede di rilascio dell'AIC, assorbono e rendono superflua ogni ulteriore valutazione in ordine all'equivalenza terapeutica del medicinale generico rispetto al farmaco di riferimento.

Per quanto concerne i farmaci di sintesi chimica, i pareri di AIFA ai sensi dell'art. 15, comma 11 ter, riguardano la valutazione dell'equivalenza terapeutica tra medicinali originatori e i rispettivi

¹ La definizione dei criteri utili alle decisioni basate sull'equivalenza terapeutica fra medicinali contenenti differenti principi attivi è distinta da quella utilizzata da AIFA – come previsto dalla legge di stabilità 2015 – in merito alla individuazione di "raggruppamenti terapeuticamente assimilabili".



equivalenti rispetto ad altri farmaci originatori e corrispondenti equivalenti, a base di principi attivi diversi.

Analoghe considerazioni valgono anche per i farmaci biologici, inclusi i biotecnologici ed i corrispondenti biosimilari.

Per quanto concerne i farmaci biosimilari, infatti, l'identità del principio attivo e l'accertamento della biosimilarità rispetto al biologico di riferimento, compiuto dall'EMA in sede di rilascio AIC, assicurano che tra il biologico di riferimento e il corrispondente biosimilare non vi siano differenze cliniche rilevanti, in termini di qualità, sicurezza ed efficacia, per le indicazioni terapeutiche autorizzate. Conseguentemente, l'art. 15, comma 11 *ter*, non trova applicazione, sia in quanto la norma fa testuale riferimento all'"equivalenza terapeutica fra medicinali contenenti diversi principi attivi", sia in quanto la valutazione della biosimilarità, che si fonda su uno specifico "esercizio di comparabilità" condotto a livello europeo dall'EMA seguendo i massimi standard scientifici, assorbe e rende superflua, ai fini della tutela della salute pubblica, ogni ulteriore valutazione in ordine alla sovrapposibilità di un biosimilare rispetto al biologico di riferimento.

E' importante ribadire che la possibilità di fornire raccomandazioni di appropriatezza terapeutica e prescrittiva non è intaccata dall'articolo 15, comma 11 *ter*, del decreto legge 6 luglio 2012, n. 95, convertito con modificazioni nella Legge 7 agosto 2012, n. 135 e rimane prerogativa delle Regioni o loro delegati, in qualità di responsabili dei livelli assistenziali.

Nel 2014, AIFA ha disposto con propria determina (n. 204 del 06/03/2014) la procedura attraverso cui le Regioni devono presentare alla stessa Agenzia domanda formale prima di procedere a qualsiasi gara che metta in equivalenza terapeutica farmaci contenenti principi attivi differenti. Nella stessa determina, AIFA si impegna a rispondere entro 90 giorni dalla richiesta e a rendere pubbliche le decisioni assunte in merito, con le relative motivazioni.

A partire dalla pubblicazione della determina di cui sopra, la CTS ha affrontato diverse richieste inviate all'Agenzia circa la possibilità di mettere a gara gruppi di principi attivi differenti.

Al fine di garantire la massima trasparenza nella procedura valutativa, in assenza di indicazioni da parte dell'art. 15, comma 11-*ter*, si ritiene opportuno formalizzare i criteri seguiti dalla CTS dell'AIFA al fine di definire l'equivalenza terapeutica tra medicinali a base di principi attivi diversi.

A. FINALITA' E AMBITO DI APPLICAZIONE

L'utilizzo delle equivalenze terapeutiche:

- ha come principale scopo quello di permettere acquisti centralizzati di farmaci attraverso gare in concorrenza;



- è particolarmente rilevante per farmaci utilizzati direttamente in ospedale o forniti ai cittadini attraverso l'erogazione diretta (direttamente dalle farmacie delle Aziende sanitarie o "per conto" attraverso le farmacie al pubblico);
- è applicato nell'interesse dei pazienti e dei cittadini in quanto si propone l'obiettivo di facilitare l'accesso a terapie di pari efficacia e sicurezza, alla luce delle conoscenze scientifiche, ad un prezzo determinato dalla competizione;
- garantisce, comunque, la libertà prescrittiva del singolo medico in quanto quest'ultimo potrà individuare aree di utilizzo specifico dei singoli principi attivi all'interno della classe di farmaci coinvolti nell'equivalenza terapeutica.

Il metodo dell'equivalenza terapeutica presuppone che, alla luce delle conoscenze scientifiche, alcuni farmaci mostrino un profilo rischio-beneficio sovrapponibile tra loro, quando riferito all'uso prevalente, come di seguito specificato.

Sono sempre esclusi dalla valutazione dell'equivalenza terapeutica i farmaci che, in un confronto testa a testa nell'ambito di uno studio clinico randomizzato, si siano dimostrati superiori (purché la superiorità possa essere ritenuta clinicamente rilevante) su esiti importanti.

Criteria per l'identificazione dei farmaci valutabili secondo il metodo dell'equivalenza terapeutica

Possono essere ammessi alla valutazione di equivalenza terapeutica farmaci in possesso dei seguenti requisiti:

1. essere dei principi attivi per i quali vi sia esperienza d'uso, intesa come periodo di rimborsabilità a carico del SSN di almeno 12 mesi;
2. presentare prove di efficacia:
 - che derivano da studi che non consentono la dimostrazione di superiorità di un farmaco rispetto all'altro (ad esempio studi vs placebo), oppure
 - che derivano da studi testa a testa che non prevedono un'ipotesi di superiorità (ad esempio confronti attraverso studi di equivalenza o non inferiorità);
3. appartenere alla stessa classificazione ATC di 4° livello;
4. possedere indicazioni terapeutiche principali sovrapponibili (anche per quanto riguarda le sottopopolazioni target), come da sezione 4.1 del RCP;
5. utilizzare la medesima via di somministrazione;

6. prevedere uno schema posologico che consenta di effettuare un intervento terapeutico di intensità e durata sostanzialmente sovrapponibili.

Specifiche situazioni non previste nei punti di cui sopra potranno, comunque, essere valutate caso per caso dalla CTS, in base alle richieste pervenute e alle prove di efficacia disponibili.

A supporto della domanda deve inoltre essere presentata una relazione, approvata da parte di un gruppo di lavoro multidisciplinare comprendente gli operatori sanitari coinvolti nella prescrizione, che oltre a definire l'indicazione e/o le indicazioni d'uso prevalente, identifichi eventuali condizioni per le quali sia indicato l'utilizzo di uno specifico principio attivo tra quelli oggetto dell'equivalenza (ad esempio uso pediatrico, insufficienza renale o epatica ecc.).

Dovrà inoltre essere definita la quota del fabbisogno che sarà oggetto della gara in equivalenza. Allo scopo di tutelare eventuali sottopopolazioni di pazienti che necessitino di uno specifico principio attivo tra quelli previsti nella gara di equivalenza, tale quota non potrà in ogni caso superare l'80% del totale.

Compiti della CTS

1. Valutare le richieste pervenute sulla base di una relazione documentata che contenga tutti gli elementi sopra previsti, applicando il metodo dell'equivalenza terapeutica.
2. Produrre un parere preliminare sull'equivalenza in oggetto, da pubblicare in un'apposita sezione del sito di AIFA, per consentire alle Aziende Farmaceutiche interessate di sottoporre eventuali studi non considerati in fase di istruttoria (purché rientranti tra quelli ritenuti accettabili per la valutazione, vedi sotto), e che, a loro giudizio, possano modificare la conclusione di equivalenza terapeutica. L'analisi di tali studi sarà parte del parere conclusivo.
3. Finalizzare il parere conclusivo da pubblicare sul sito dell'AIFA. Tale parere dovrà essere riutilizzato da altre strutture abilitate all'acquisto e integrato nella relazione del gruppo di lavoro locale.

Le prove di efficacia/sicurezza considerate



Le prove accettabili per quanto riguarda la valutazione di efficacia e sicurezza sono rappresentate esclusivamente da studi clinici randomizzati e controllati (RCT) di fase III o IV, da revisioni sistematiche della letteratura o dall'EPAR. Per quanto riguarda la sicurezza sono accettabili anche studi osservazionali comparativi.

Non sono accettabili evidenze di livello inferiore quali *abstract*, *case report*, serie di casi, revisioni narrative della letteratura. Starà comunque alla CTS valutare la robustezza delle prove di efficacia.

Chi può sottoporre ad AIFA una richiesta di valutazione di equivalenza terapeutica

La richiesta di valutazione di equivalenza terapeutica potrà essere avanzata, nel rispetto di quanto esplicitato nel presente documento, dalle Regioni e dagli Enti strumentali ad esse riferibili.

B. PROCEDIMENTO DI RILASCIO DEL PARERE AI SENSI DELL'ART.15, COMMA 11 TER

1. La richiesta di parere deve essere compilata conformemente al modello allegato alle presenti Linee Guida, e deve contenere:

a) l'indicazione del responsabile del procedimento, della sede, dei recapiti telefonici, dell'eventuale numero di fax nonché dell'indirizzo di posta elettronica certificata al quale sarà recapitato il parere e ogni altra comunicazione che si renda necessaria, ai sensi dell'art. 47 del Codice dell'amministrazione digitale di cui al Decreto Legislativo 7 marzo 2005, n. 82 e s.m.i.;

b) elementi, corredati dalla relativa documentazione, idonei a consentire una precisa identificazione della determinazione che l'ente intenda assumere nonché una puntuale individuazione dei principi attivi e delle relative indicazioni per i quali si richieda la valutazione tecnico-scientifica di AIFA in ordine all'equivalenza terapeutica;

c) ogni altro elemento ritenuto utile alla valutazione dell'AIFA.

2. La domanda deve essere indirizzata all'indirizzo email equivalenza.terapeutica@aifa.gov.it da utilizzarsi anche per ogni successiva comunicazione afferente alla richiesta di parere;



3. AIFA, valutata la completezza della documentazione, sottopone il quesito alla prima riunione utile della CTS, dandone tempestiva comunicazione al richiedente.

4. Ove la richiesta sia ritenuta incompleta, AIFA ne dà comunicazione al responsabile del procedimento entro 30 giorni dal ricevimento della richiesta, indicandone le ragioni e assegnando un termine, non superiore a 30 giorni, per la trasmissione delle integrazioni richieste. In caso di mancata risposta entro il termine assegnato, la richiesta di parere verrà archiviata. Resta ferma la possibilità di presentare una nuova richiesta.

5. La CTS esprime le proprie valutazioni entro 90 giorni dalla sottoposizione del quesito, ai sensi dell'art. 11 del Regolamento AIFA di cui alla Delibera 20 gennaio 2014, n. 7. Nel caso in cui la CTS rappresenti ulteriori esigenze istruttorie, ivi compresa la necessità di procedere alla consultazione di esperti, il decorso del suddetto termine resta sospeso per il tempo strettamente necessario all'acquisizione degli elementi istruttori.

6. Il parere preliminare sull'equivalenza sarà pubblicato in un'apposita sezione del sito di AIFA, per consentire alle Aziende Farmaceutiche interessate di sottoporre, entro 30 giorni dalla pubblicazione, eventuali studi non considerati in fase di istruttoria (purché rientranti tra quelli ritenuti accettabili per la valutazione), e che, a loro giudizio, possano modificare la conclusione di equivalenza terapeutica. Tali studi dovranno essere inviati all'indirizzo equivalenza.terapeutica@aifa.gov.it dedicato, almeno 15 giorni prima della data della riunione CTS successiva, nella cui seduta saranno esaminati al fine dell'espressione finale da parte della CTS.

7. Per garantire la massima trasparenza e pubblicità alle valutazioni dell'AIFA in ordine all'equivalenza terapeutica tra diversi principi attivi, il parere conclusivo sarà adottato dal Direttore Generale dell'AIFA nel termine indicativo di 30 giorni dalla conclusione della procedura davanti alla CTS e trasmesso agli indirizzi indicati al punto B.1, lett. a), e tempestivamente pubblicato in apposita sezione del sito istituzionale dell'Agenzia. Tale parere dovrà essere riutilizzato da altre strutture abilitate all'acquisto e integrato nella relazione del gruppo di lavoro locale.

ALLEGATO 2

Modello Richiesta Parere

AIFA
equivalenza.terapeutica@aifa.gov.it

OGGETTO: Richiesta di valutazione in ordine ad equivalenza terapeutica ex art.15, comma 11 ter, D.L. 6 luglio 2012 n.95 convertito con modificazioni dalla Legge n.135/2012.

Il sottoscritto _____ responsabile dell'unità organizzativa _____, della Regione/Provincia autonoma di _____, numero telefonico _____ e fax _____, indirizzo di posta elettronica certificata _____

RICHIEDE

La valutazione in ordine all'equivalenza terapeutica ex art. 15, comma 11 ter, D.L. 6 luglio 2012 n. 95 convertito con modificazioni dalla Legge n. 135/2012 per i seguenti medicinali contenenti principi attivi differenti:

(per ciascun medicinale fornire le seguenti informazioni)

Nome del medicinale:	
Codice AIC:	
Nome titolare AIC:	
ATC:	
Principio Attivo:	
Forma Farmaceutica:	
Vie di Somministrazione:	
Indicazioni per le quali si richiede la valutazione:	
Specifici Sottogruppi di Pazienti:	
Dosaggio/i Registrato/i (Dose Equivalente):	
Regime di fornitura:	

Si forniscono inoltre i seguenti elementi:

- Illustrazione del quesito e motivazione della richiesta, anche in rapporto alla determinazione che l'ente intende assumere e quota del fabbisogno che sarà oggetto della gara in equivalenza;
- Evidenze e pubblicazioni a supporto della richiesta (riferibili al Paragrafo *Prove di efficacia e sicurezza* delle Linee Guida);
- Relazione, approvata da parte di un gruppo di lavoro multidisciplinare comprendente gli operatori sanitari coinvolti nella prescrizione, che oltre a definire l'indicazione e/o le indicazioni d'uso prevalente, identifichi eventuali condizioni per le quali sia indicato l'utilizzo di uno specifico principio attivo tra quelli oggetto dell'equivalenza (ad esempio uso pediatrico, insufficienza renale o epatica ecc.).