



Agenzia Italiana del Farmaco
AIFA

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"

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, che istituisce l'Agenzia italiana del farmaco (AIFA);

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

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 29 marzo 2012, n. 53, emanato di concerto con il Ministro della funzione pubblica e il Ministro dell'economia e delle finanze e, in particolare, gli articoli 10, comma 2, lettera e) e 19;

Visti i decreti del Ministro della Salute 17 novembre 2016 e 31 gennaio 2017, con cui il Prof. Mario Melazzini è stato, rispettivamente, nominato e confermato Direttore generale dell'Agenzia italiana del farmaco;

Visto il Regolamento di organizzazione, del funzionamento e dell'ordinamento del personale dell'Agenzia Italiana del Farmaco, pubblicato sul sito istituzionale dell'AIFA e di cui è stato dato avviso nella Gazzetta Ufficiale della Repubblica italiana – Serie Generale 17 giugno 2016, n. 140;

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 Consiglio di amministrazione 20 gennaio 2014, n. 7;

Vista la legge 7 agosto 1990, n. 241, e in particolare gli articoli 16 e 17;

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, 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"*;

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”*;

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.”*;

Vista la determinazione n. 458/2016, concernente *“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 nonché misure di rafforzamento patrimoniale delle imprese del settore bancario) convertito con modificazioni nella legge 7 agosto 2012, n. 135, e s.m.i.»*, con la quale sono stati adottati i criteri da utilizzare per stabilire l’equivalenza terapeutica fra medicinali contenenti differenti principi attivi;

Vista la determinazione n. 697/2016, recante *“Sospensione dell’efficacia della determinazione AIFA-DG n. 458 del 31 marzo 2016, concernente «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 nonché misure di rafforzamento patrimoniale delle imprese del settore bancario) convertito con modificazioni nella legge 7 agosto 2012, n. 135 e s.m.i.»*, con la quale la richiamata determinazione n. 458/2016 è stata sospesa per un termine di novanta giorni, prorogabili una sola volta, ai fini di un riesame tecnico della stessa;

Vista la determinazione n. 1134/2016, recante *“Proroga della sospensione della Determinazione AIFA-DG n. 458 del 31 marzo 2016, concernente «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 nonché misure di rafforzamento patrimoniale delle imprese del settore bancario) convertito con modificazioni nella legge 7 agosto 2012, n. 135 e s.m.i.»*, con la quale è stata prorogata la sospensione della determinazione n. 458/2016 per ulteriori novanta giorni, al fine di concludere l’attività di riesame tecnico della medesima;

Vista la determinazione n. 1571/2016, recante *“Revoca della Determinazione AIFA-DG n. 458 del 31 marzo 2016, concernente «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 nonché misure di rafforzamento patrimoniale delle imprese del settore bancario) convertito con modificazioni nella legge 7 agosto 2012, n. 135 e s.m.i.»*, con la quale, a seguito delle soprarichiamate sospensioni dell’efficacia, è stata definitivamente revocata la determinazione n. 458/2016, al fine di individuare criteri quanto più possibile oggettivi per valutare l’equivalenza terapeutica tra più farmaci e al fine di procedere, nell’ottica della definizione di un nuovo modello di *governance* della spesa farmaceutica, ad un

confronto nell'ambito del Tavolo sulla farmaceutica, istituito presso il Ministero dello sviluppo economico;

Ritenuto, ad esito del riesame della determinazione n. 458/2016, di confermare i contenuti della stessa, con particolare riferimento alle finalità ed ambito di applicazione, criteri per l'identificazione dei farmaci valutabili in equivalenza terapeutica, compiti della CTS, prove di efficacia e sicurezza da considerare nella valutazione, soggetti che possono presentare richiesta di valutazione di equivalenza terapeutica;

Considerato che le valutazioni in ordine all'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, pertanto, opportuno procedere all'adozione presente determinazione, al fine di disciplinare la procedura da seguire per sottoporre all'Agenzia italiana del farmaco 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;

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, 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 più 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, 23/05/2018

Il Direttore Generale
(Mario Melazzini)



ALLEGATO 1

LINEE GUIDA SULLA PROCEDURA DI APPLICAZIONE DELL'ARTICOLO 15, COMMA 11-TER DEL DECRETO LEGGE 6 LUGLIO 2012, N. 95, CONVERTITO, CON MODIFICAZIONI NELLA LEGGE 7 AGOSTO 2012, N. 135.

L'articolo 15, comma 11 *ter*, del decreto-legge 6 luglio 2012, n. 95, convertito, con modificazioni, nella legge 7 agosto 2012, n. 135, 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 costituisce un metodo attraverso cui è possibile confrontare medicinali contenenti 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 del citato art. 15, comma 11-*ter*, riguardano la valutazione dell'equivalenza terapeutica tra medicinali originatori e i rispettivi 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 valutazione finalizzata al rilascio dell'autorizzazione nell'Unione Europea, 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

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 in merito alla individuazione di "raggruppamenti terapeuticamente assimilabili".

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 sovrapponibilità di un biosimilare rispetto al biologico di riferimento.

È importante ribadire che la possibilità di fornire raccomandazioni di appropriatezza terapeutica e prescrittiva non è intaccata dal richiamato articolo 15, comma 11-ter, del decreto-legge 6 luglio 2012, n. 95, 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 6 marzo 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, è previsto che l’AIFA provveda entro 90 giorni dall’istanza e renda pubbliche le proprie decisioni motivate.

A partire dalla pubblicazione della determina di cui sopra, la Commissione Tecnico-Scientifica (di seguito “CTS”) ha esaminato diverse richieste inviate all’Agenzia circa l’equivalenza terapeutica tra medicinali contenenti principi attivi diversi.

Al fine di garantire la massima trasparenza della procedura valutativa, in assenza di criteri previsti dalla normativa di riferimento, si ritiene opportuno indicare i criteri applicati da AIFA per valutare l’equivalenza terapeutica tra medicinali a base di principi attivi diversi.

A. FINALITA’ E AMBITO DI APPLICAZIONE

L’utilizzo delle equivalenze terapeutiche:

- ha, fra gli altri, l’obiettivo di consentire 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 possano mostrare profili rischio-beneficio sovrapponibili tra loro, quando riferiti 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 clinicamente rilevanti.

1. Criteri 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 Servizio sanitario nazionale 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 dell'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 richiesta di parere 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 medicinali a base di specifico principio attivo tra quelli oggetto dell'equivalenza (ad esempio uso pediatrico, insufficienza renale o epatica, ecc.).

Nell'ipotesi di gare in equivalenza, dovrà essere definita la quota del fabbisogno che sarà oggetto della gara. 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.

2. Compiti della CTS

Ai fini dell'attuazione della presente determinazione, la CTS svolge le funzioni indicate di seguito.

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 oggetto della richiesta, a supporto della decisione di AIFA che provvede alla pubblicazione della stessa in un'apposita sezione del proprio sito, 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, di cui al paragrafo B), e che, a loro giudizio, possano modificare la

conclusione di equivalenza terapeutica. L'analisi di tali studi costituirà parte del parere conclusivo.

3. Sottoporre la proposta di parere conclusivo ad AIFA per la decisione finale e relativa pubblicazione sul sito istituzionale. Tale parere dovrà essere riutilizzato da altre strutture abilitate all'acquisto e integrato nella relazione del gruppo di lavoro locale.

3. 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. La CTS avrà, in ogni caso, il compito di valutare la robustezza delle prove di efficacia.

4. 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;
- 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 trasmessa all'indirizzo email equivalenza.terapeutica@aifa.gov.it, da utilizzarsi anche per ogni successiva comunicazione afferente alla richiesta di parere.

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, del decreto-legge 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 _____

RICHIESTE

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:	
<i>(per ciascun medicinale fornire le seguenti informazioni)</i>	
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.).