

V Convegno Interregionale- Catania 5-6 Ottobre 2019

EQUIVALENZA TERAPEUTICA IN EMOFILIA



Anna Fragomeno

Equivalenza farmaceutica ed equivalenza terapeutica

- Queste definizioni si applicano ai processi nei quali si effettuano confronti tra prodotti farmaceutici diversi che contengono lo stesso principio attivo. Si parla di equivalenza farmaceutica quando due prodotti, con lo stesso tipo di formulazione, contengono lo stesso identico principio attivo, ma differiscono a livello di eccipienti secondo determinati parametri predefiniti dalle attività.

5 CONVEGNO INTERREGIONALE

UPDATE SULLA GESTIONE DEL PAZIENTE CON MALATTIE EMORRAGICHE

Dall'equivalenza farmaceutica non si può passare direttamente all'equivalenza terapeutica, perché quest'ultima dipende dal tipo di farmaco sul quale intendiamo applicare questi criteri. Se si tratta dell'approvazione di un farmaco generico, l'Autorità regolatoria chiede di fare un passo ulteriore, ossia di passare dall'equivalenza farmaceutica alla bioequivalenza. Questa si ottiene con uno studio di farmacocinetica su volontari sani, che permette di dimostrare che i tempi e le concentrazioni con cui i principi attivi di entrambi i prodotti giungono prima nel sangue e poi agli organi bersaglio non differiscono in maniera significativa. Una volta soddisfatti i criteri dell'equivalenza farmaceutica e della bioequivalenza, il farmaco generico può essere approvato senza necessità di una dimostrazione diretta di equivalenza terapeutica. L'unico modo per ottenere una dimostrazione diretta di equivalenza terapeutica è condurre studi di fase 3 di natura comparativa.

Questa tappa è necessaria per i farmaci biosimilari, per i quali è previsto uno studio preliminare volto a dimostrare la loro similarità in un contesto chimico, fisico, biologico, e direi anche farmacologico, con il prodotto originale. Stabilito che questa similarità o, per meglio dire, biosimilarità sussiste, si può chiedere che venga espresso da parte dell'Autorità regolatoria un giudizio di equivalenza terapeutica non più sulla base di studi di bioequivalenza, ma sulla base di studi clinici prima di fase 1 e poi soprattutto di fase 3, che devono dimostrare la non inferiorità del prodotto biosimilare rispetto al prodotto originale sia dal punto di vista dell'efficacia terapeutica che dal punto di vista della sicurezza di impiego.

Determina del maggio 2018 AIFA

“l’obiettivo è definire i criteri da utilizzare per stabilire l’equivalenza terapeutica ai fini dell’acquisto dei farmaci in concorrenza”. Traduzione: la possibilità per le Regioni di procedere a gare che “mettano in equivalenza farmaci contenenti principi attivi differenti”.

Per essere ammessi alla valutazione di equivalenza terapeutica i farmaci devono possedere i seguenti requisiti:

- Rimborsabilità da almeno 12 mesi
- Prove di efficacia che derivano da studi che non consentono la dimostrazione di superiorità di un farmaco rispetto all’altro (per esempio studi vs placebo), oppure che derivano da studi testa a testa che non prevedono un’ipotesi di superiorità (per esempio confronti attraverso studi di equivalenza o non inferiorità);
- Stessa classificazione Atc di 4° livello;
- Indicazioni principali sovrapponibili
- Medesima via di somministrazione
- Schema posologico che consenta intervento terapeutico di intensità e durata sovrapponibili.

Procedura

Le regioni devono presentare la richiesta di valutazione dell’equivalenza all’Aifa che delibererà attraverso la Commissione tecnico scientifica (Cts).

Tra gli obiettivi dichiarati nella delibera “consentire acquisti centralizzati di farmaci attraverso gare in concorrenza”, aspetto ritenuto **“particolarmente rilevante per farmaci utilizzati in ospedale o forniti ai cittadini attraverso l’erogazione diretta”**.

L’Aifa, nel dicembre 2017, aveva già ritirato in autotutela una determina simile, che scontentava farmacisti e medici di Medicina generale preoccupati, per il rischio ricadute sul prontuario che gare d’acquisto di questa natura produrrebbero.



Sono più di 17 anni dalla prima gara emiliana ad evidenza pubblica basata sull'equivalenza terapeutica che la tematica fa discutere. Non sono bastate leggi e norme applicative per risolvere le controversie che si creano laddove le stazioni appaltanti propongono lotti "unici" tra identici principi attivi o lotti "complessi" tra principi attivi diversi e ancor più recentemente quando questi prodotti sono biosimilari di originatori biotecnologici e ora anche farmaci per l'Emofilia.

Bando di gara del 14 marzo 2018 SCR Piemonte

A seguito di tale bando, due aziende per il Fattore VIII e una per il IX, promuovono ricorso al Tar Piemonte.

Oggetto del contendere è la messa in competizione, in unico lotto, di farmaci che hanno caratteristiche strutturali profondamente diverse e per i quali non è stata affermata da AIFA l'equivalenza terapeutica, in questo senso già Fedemo aveva sollevato la questione, andando a discuterne con SCR Piemonte, senza sortire alcun effetto.

Il Tar Piemonte va a sentenza e si esprime in maniera favorevole ai ricorrenti dando torto a SCR Piemonte.

Le sentenze vengono contestate da SCR Piemonte davanti al Consiglio di Stato, il quale, almeno per quanto riguarda il fattore VIII, in sede cautelare ordina la sospensione della sentenza del Tar

SCR Piemonte, intanto fa istanza all' AIFA affinché si esprima a favore dell' equivalenza terapeutica per il fattore VIII.

Fedemo decide di intervenire nella controversia davanti al Consiglio di Stato, motivata dal rischio che venga dichiarata appunto l' equivalenza.

Contemporaneamente espone ad AIFA le proprie perplessità e preoccupazioni, chiedendo un' audizione che ad oggi non è stata concessa.

14 maggio 2019

Interrogazione parlamentare Fedemo Atto. N. 4-01650 , al Ministro della Salute a risposta scritta.

Sottoscrittori:

Senatrice Pirro. Lanutti, Presutto, Accoto, Pellegrini, Matrisciano, Pesco, Lanzi, Airola, Pisani, Loreface, Gallicchio, Moronese, Anastasi, Dell' Olio, Sileri, La Mura, Gaudiano, Riccardi, Marinello, Naturale.

“ se non ritenga che l' equivalenza terapeutica delle singole molecole dei Fattori VIII della coagulazione, comporterebbe gravissimi danni ai pazienti affetti da emofilia, quali tempestive misure di competenza intenda adottare per garantire cure personalizzate ai soggetti affetti da emofilia.”

L' intervento di Fedemo dinnanzi al Consiglio di Stato, era volto a garantire alcuni principi fondamentali per i pazienti che fino a quel momento non erano stati sufficientemente approfonditi.

Tra questi particolarmente importanti i principi di :

- **continuità terapeutica;**
- **appropriatezza prescrittiva ;**
- **garanzia di poter usufruire di tutti i farmaci attualmente disponibili secondo il criterio della migliore aderenza del prodotto prescritto;**
- **personalizzazione della cura ;**
- **garanzia di non creare disparità di trattamento tra pazienti residenti in regioni differenti.**

Partendo da tali presupposti si è evidenziata innanzitutto la differenza delle singole molecole di Fattori VIII per:
processo di estrazione e produzione;
efficacia ;
sicurezza (immunogenicità).



La personalizzazione della cura, è un principio fondamentale all'interno delle linee guida nazionali (AICE), e mondiali (WFH, World Federation of Emophilia) la cui indicazione è **quella di prescrivere il giusto prodotto, la giusta dose per il giusto paziente .**

5 CONVEGNO INTERREGIONALE

UPDATE SULLA GESTIONE DEL PAZIENTE CON MALATTIE EMORRAGICHE



Anche l' accordo Mec al punto 2 , sancisce la necessità di garantire un'adeguata presa in carico del paziente con Mec su tutto il territorio nazionale riducendo le iniquità... omissis ...stabilendo come le regioni si impegnano a definire percorsi assistenziali al fine di garantire , qualità, sicurezza ed efficienza nell'erogazione dei LEA in riferimento a “ **il processo di cura che può includere diversi trattamenti tra cui anche la prescrizione e la somministrazione dei concentrati di fattore della coagulazione**”.

Specificando al punto 4 dello stesso accordo come “ **sono fortemente raccomandabili azioni di controllo dell'appropriatezza prescrittiva e dell'adeguato utilizzo di prodotti ricombinanti e plasmaderivati.**”

Stato dell' arte



Il Consiglio di Stato, nella causa in cui siamo intervenuti, cioè dove si discute per il Fattore VIII, nonostante risulti ormai tardivo, ha chiesto il pronunciamento di AIFA in merito all' equivalenza, indicando il termine del 26 giugno 2019 per esprimersi.

AIFA ad oggi (da mie risultanze) non si è minimamente espressa, mentre è stata fissata una nuova udienza il 28 novembre p.v. per la discussione pubblica degli appelli.

Diversamente è andata per il Fattore IX, per il quale il Consiglio di Stato, ha emesso sentenza a favore di SCR Piemonte.

1) [Consiglio di Stato, Sentenza n. 4863 del 10 luglio 2019](#)

La pronuncia è intervenuta sulla vicenda relativa alla gara per la fornitura di farmaci ed emoderivati per le aziende sanitarie della Regione Piemonte, i cui atti erano stati impugnati nanti al TAR Piemonte dall'azienda XXXX, la quale censurava la scelta dell'Amministrazione di mettere in competizione in un unico lotto tutte le aziende farmaceutiche che commercializzano il Fattore IX ricombinante prodotto senza l'aggiunta di alcuna proteina esogena umana e animale per il trattamento e la cura dell'Emofilia B.

Secondo il Consiglio di Stato, diversamente da quanto affermato dal TAR, la presenza di profili di diversità, quali eventuali differenze tecniche, posologiche o molecolari, tra i due medicinali (omissis) non rileva ai fini dell'applicazione dell'art. 15, comma 11-ter del d.l. 95/2012, il quale entra in gioco esclusivamente in caso di prodotti a base di differenti principi attivi.

Infatti, l'articolo di cui sopra prevede 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”***.

Il Collegio individua i presupposti di applicabilità di tale disposizione:

- “a) la sussistenza di farmaci aventi principi attivi diversi;***
- b) l'intenzione della Regione di adottare una decisione basata sull'equivalenza terapeutica degli stessi”***.

Orbene, i due medicinali in oggetto condividono il medesimo codice ATC sino al quinto livello (concernente il principio attivo), questo comporta -secondo il giudice d'appello- che gli stessi possano ritenersi identici, il che fa venir meno il primo presupposto applicativo.

Il Consiglio di Stato evidenzia come la condivisione sino al quinto livello del codice ATC da parte di due medicinali ne determini necessariamente anche l'equivalenza terapeutica.

Tale assunto trova conferma da quanto chiarito da AIFA all'interno della Determina n. 818 del 23.05.2018, la quale individua tra i requisiti di ammissione alla valutazione dell'equivalenza terapeutica l'appartenenza alla stessa classificazione ATC di 4° livello. Da ciò discende che qualora due prodotti appartengano alla stessa classificazione ATC oltre il 4° livello, la valutazione di AIFA non si rende necessaria, potendosi affermare *tout court* l'equivalenza terapeutica, sino a prova scientifica contraria.

Ulteriore Sentenza del Consiglio di Stato 10 luglio 2019

Ricorso

Proposto da (omissis)
Contro la Regione Autonoma
della Sardegna,
nei confronti di (omissis)

Oggetto

Fattore VIII della coagulazione da
DNA ric dominio B-deleto”, nonché
avverso la determinazione nella
parte in cui ha aggiudicato in
favore di XXXXXX la seconda quota
in accordo quadro del lotto n. 60.

Il profilo di illegittimità riscontrato nella procedura di gara non è nell'aver ritenuto di dover acquisire una pluralità di prodotti tali da coprire le “differenze esistenti” e la “continuità terapeutica” (chiarimento n. 9) quanto, piuttosto, nell'aver violato l'autovincolo datasi con la lex specialis di gara che per il lotto 60A aveva previsto solo il dominio “B deleto”.

3. Inconferente è anche il richiamo al principio di equivalenza (terzo motivo) tra prodotti, che si applica in sede di procedura ad evidenza pubblica. Come chiarito dalla giurisprudenza, con i commi 1 e 4 dell'art. 68, d.lgs. n. 163 il legislatore - allorchè le offerte tecniche devono recare per la loro idoneità elementi corrispondenti a specifiche tecniche - **ha inteso introdurre, ai fini della valutazione del prodotto offerto dal soggetto concorrente, il criterio dell'equivalenza, nel senso cioè che non vi deve essere una conformità “formale”, ma “sostanziale” con le specifiche tecniche nella misura in cui esse vengono in pratica comunque soddisfatte.**

Il principio di equivalenza in materia di gara trova peraltro una limitata applicazione nel caso in cui la procedura abbia ad oggetto la fornitura di farmaci, anche se biologici.

In quest'ultimo caso, infatti, l'art. 15, comma 11 ter, d.l. 6 luglio 2012, n. 95, convertito dalla l. 7 agosto 2012, n. 135, impone la valutazione preventiva dell'A.I.F.A. sulla equivalenza terapeutica tra farmaci non avvinti da rapporto di biosimilarità. In altri termini, l'equivalenza tra tali farmaci deve essere dichiarata dal Agenzia regolatoria del mercato dei farmaci e, in mancanza, farmaci con principi attivi differenti non possono essere messi in competizione.

Nel caso all'esame del Collegio tale riconoscimento manca e non può essere sopperito, per quanto si è detto, da studi depositati agli atti di causa dalle parti; né, del resto, potrebbe colmare tale lacuna un riconoscimento ex post dell'Aifa, dovendo l'equipollenza precedere l'indizione della gara (v., sul punto, determina Aifa 6 marzo 2014, n. 204 e 23 maggio 2018, n. 818).

28/6/2019

14/15

Le conclusioni alle quali si è giunti rendono irrilevante per il Collegio accertare l'equivalenza tra il prodotto con Fattori VIII "b-deleti" e quello con Fattori VIII "b-troncati", restando insuperabile la mancanza della previa dichiarazione di equivalenza da parte dell'unico soggetto a ciò competente, l'Aifa.

Sicuramente la materia è complessa e non di facile interpretazione.

Non a caso i Collegi giudicanti si dividono tra TAR e Consiglio di Stato.



Non dobbiamo però mai abbassare la guardia e rischiare di perdere il terreno che con gli anni abbiamo guadagnato!

5 CONVEGNO INTERREGIONALE

UPDATE SULLA GESTIONE DEL PAZIENTE CON MALATTIE EMORRAGICHE



*“Quello che sembra la fine della strada, spesso è solo una
curva sul vostro cammino.*

Never give up”

Grazie!!