

Presentazione:

“L' uso dei biosimilari e la tutela del paziente”

Relatore: Avv. Francesca Mastroianni

30 maggio 2017



Agenzia Italiana del Farmaco
AIFA

Public Declaration of transparency/interests*

Interests in pharmaceutical industry	NO	Current	From 0 to 3 previous years	Over 3 previous years
<i>DIRECT INTERESTS:</i>				
1.1 Employment with a company: pharmaceutical company in an executive role	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> mandatory
1.2 Employment with a company: in a lead role in the development of a medicinal product	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> mandatory
1.3 Employment with a company: other activities	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> optional
2. Consultancy for a company	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> optional
3. Strategic advisory role for a company	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> optional
4. Financial interests	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> optional
5. Ownership of a patent	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> optional
<i>INDIRECT INTERESTS:</i>				
6. Principal investigator	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> optional
7. Investigator	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> optional
8. Grant or other funding	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> optional
9. Family members interests	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> optional

***Francesca Mastroianni**, in accordance with the Conflict of Interest Regulations approved by AIFA Board of Directors (25.03.2015) and published on the Official Journal of 15.05.2015 according to EMA policy /626261/2014 on the handling of the conflicts of interest for scientific committee members and experts.

The compensation received is based on the collective bargaining agreement

BIOLOGICI E BIOSIMILARI

La normativa europea e quella nazionale hanno chiarito che i medicinali biologici e i biosimilari non possono essere considerati alla stregua dei prodotti generici, escludendone, quindi, la vicendevole automatica sostituibilità terapeutica.

I medicinali biologici di riferimento e i biosimilari sono medicinali simili ma non identici, pertanto:

- i prodotti biosimilari disponibili in Italia sono attualmente esclusi dalle liste di trasparenza che consentono la sostituibilità tra prodotti equivalenti;
- la scelta di trattamento di un paziente con un farmaco biologico o con un biosimilare è una decisione clinica affidata al medico;
- i biosimilari costituiscono opzioni terapeutiche aggiuntive e, laddove costituiscano anche un vantaggio economico, il medico è tenuto a considerarle come tali per il trattamento dei pazienti naive.



FARMACI BIOLOGICI

Direttiva 2001/83/CE (come modificata dalla Direttiva 2003/63/CE):

“Un medicinale biologico è un prodotto il cui principio attivo è una sostanza biologica. Una sostanza biologica è prodotta, o estratta, da una fonte biologica che richiede per la sua caratterizzazione e per la determinazione della sua qualità una serie di esami fisico-chimico-biologici, nonché le indicazioni sul processo di produzione e il suo controllo”.

Documento EMA/837805/2011, specifica ulteriormente che:

“Per medicinale biologico si intende un medicinale che contiene uno o più principi attivi prodotti o derivati da una fonte biologica. Alcuni, come l'insulina, l'ormone della crescita e le eritropoietine, possono essere già presenti nell'organismo umano. I principi attivi dei medicinali biologici hanno una struttura più grande e più complessa rispetto alle sostanze dei medicinali non biologici. Solo gli organismi viventi sono in grado di riprodurre tale complessità. Proprio questa complessità, oltre al metodo di produzione, può determinare un certo grado di variabilità nelle molecole del medesimo principio attivo, soprattutto nei diversi lotti del medicinale”.



FARMACI BIOSIMILARI

Linee Guida EMA di aprile 2012 definiscono il farmaco biosimilare come:

“Un medicinale simile a un prodotto biologico di riferimento già autorizzato nell’Unione Europea e per il quale sia scaduta la copertura brevettuale. Il principio attivo di un medicinale biosimilare è un principio attivo biologico conosciuto, simile a quello del medicinale di riferimento. Un medicinale biologico simile ed il suo riferimento devono avere lo stesso profilo di sicurezza ed efficacia e sono, generalmente, usati per il trattamento delle stesse condizioni”.



Documento di consenso 2013

Commissione Europea

- Definisce il concetto di "Biosimilarità" come il termine normativo utilizzato nell'Unione europea per indicare la comparabilità tra un biosimilare e il suo medicinale di riferimento.
- La comparabilità tra il medicinale di riferimento e il medicinale biosimilare è il principio fondamentale dello sviluppo di un biosimilare.
- L'esercizio di comparabilità comprende una serie di procedure di confronto quali:
 1. prima fase: comparabilità della qualità (comparabilità fisico-chimica e biologica);
 2. seconda fase: comparabilità non clinica (studi non clinici comparativi);
 3. terza fase: comparabilità clinica (studi clinici comparativi).



Normativa italiana in materia di farmaci biosimilari/biologici (I)

Decreto Legislativo del 24 aprile 2006 n. 219 (articolo 10, comma 7):

“Quando un medicinale biologico simile a un medicinale biologico di riferimento non soddisfa le condizioni della definizione di medicinale generico a causa, in particolare, di differenze attinenti alle materie prime o di differenze nei processi di produzione del medicinale biologico e del medicinale biologico di riferimento, il richiedente è tenuto a fornire i risultati delle appropriate prove precliniche o delle sperimentazioni cliniche relative a dette condizioni. I dati supplementari da fornire soddisfano i criteri pertinenti di cui all'allegato tecnico sulla domanda di AIC e le relative linee guida. Non è necessario fornire i risultati delle altre prove e sperimentazioni contenuti nel dossier del medicinale di riferimento. Se i risultati presentati non sono ritenuti sufficienti a garantire l'equivalenza del biogenerico o biosimilare con il medicinale biologico di riferimento è presentata una domanda nel rispetto di tutti i requisiti previsti dall'articolo 8”;



Agenzia Italiana del Farmaco

AIFA

Normativa italiana in materia di farmaci biosimilari/biologici (I)

Decreto Balduzzi (D.L. 13 settembre 2012, n. 158, convertito dalla Legge 8 novembre 2012, n. 189):

- Al farmaco generico o biosimilare si applica la stessa classe di rimborso dell'originatore, senza contrattazione del prezzo, a condizione che il prezzo proposto dall'azienda sia ritenuto di evidente convenienza per il SSN.
- Il prezzo è quello che presenta, rispetto al medicinale di riferimento, un ribasso almeno pari a quello stabilito con Decreto del Ministro della Salute del 4 aprile 2013, in relazione ai volumi di vendita previsti.



Il prezzo dei medicinali biosimilari/biologici

- L'art. 12, comma 6, del D.L. n. 158/2012, convertito con modificazioni, dalla Legge n. 189/2012, ha introdotto la possibilità per un medicinale generico di ottenere l'automatica classificazione a carico del SSN, saltando l'iter della negoziazione del prezzo, qualora l'azienda titolare proponga un prezzo di vendita di evidente convenienza per il SSN;
- Decreto del Ministero della Salute 4 aprile 2013 ha definito le fasce di riduzione del prezzo di vendita - rispetto a quello del medicinale di riferimento - in rapporto ai volumi di vendita previsti;
- Decreto Enti locali (art. 9 ter, comma 11, decreto legge n. 78/2015) ha stabilito che, a scadenza del brevetto sul principio attivo di un biotecnologico e nelle more dell'avvio di una procedura di contrattazione del prezzo relativa ad un medicinale biosimilare, l'Agenzia avvii una nuova procedura di contrattazione del prezzo con il titolare dell'AIC del medesimo medicinale biotecnologico.



Problematiche sul prezzo dei farmaci biosimilari

- Il TAR Lazio, sez. III Quater, sentenza n. 3803/2014 ha annullato il decreto ministeriale del 4 aprile 2013 nella parte in cui richiama, come criterio di calcolo della riduzione del prezzo, il valore medio della spesa sostenuta dal SSN per il medicinale coperto da tutela brevettuale, senza fare distinzione tra le specifiche confezioni di commercializzazione del farmaco;
- il Comitato Prezzi e Rimborso (CPR) di AIFA ha ritenuto, in attesa della definizione dell'appello, di dover negoziare i nuovi prezzi di farmaci generici o biosimilari secondo la procedura vigente anteriormente all'entrata in vigore del DM annullato (Comunicato AIFA del 02/12/2014).



Attività di AIFA

- Position Paper AIFA del 13 maggio 2013;
- Secondo Concept Paper AIFA del 15 giugno 2016;
- Determinazione AIFA-DG n. 204/2014 del 6 marzo 2014;
- Determinazione AIFA n. 458/2016 del 31 marzo del 2016.

Position Paper sui Farmaci Biosimilari (revisionato dal secondo Concept Paper)

- Definisce i medicinali biologici e biosimilari, declinando i principali criteri di caratterizzazione;
- Inquadra le normative regolatorie vigenti in EU in merito ai medicinali biosimilari;
- Identifica il ruolo dei biosimilari nella sostenibilità economica del servizio sanitario nazionale (SSN) e soprattutto rispetto alla tutela della salute dei pazienti;



Secondo Concept Paper AIFA

- Ha effettuato una revisione del Position Paper alla luce delle evidenze emerse dall'utilizzo dei biosimilari e dall'evoluzione del mercato;
- Ha definito il ruolo del medico nella scelta prescrittiva: l'opportunità di sostituire o mantenere una terapia già in atto deve essere lasciata alla libera scelta del medico prescrittore sulla base di valutazioni esclusivamente di tipo clinico ma allo stesso tempo, la scelta della terapia deve essere condivisa con il paziente, valorizzando personalizzazione della cura e adeguata informazione.



Determinazioni AIFA-DG n. 204/2014 e n. 458/2016

- Determina n. 204/2014:
 - 1) Detta le Linee guida sulla procedura di applicazione dell'art. 15, comma 11 ter, D.L. 6 luglio 2012, n. 95;
 - 2) Definisce ambito di applicazione per farmaci a sintesi chimica e per farmaci biologici;
 - 3) Chiarisce casi di esclusione (originator e rispettivi equivalenti; biologici di riferimento e corrispondenti biosimilari).

- Determina n. 458/2016:
 - 1) Sostituisce la Determinazione n. 204/2014 e precisa che l'identità del principio attivo, della forma farmaceutica e la prova della bio-equivalenza, 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».



GIURISPRUDENZA: limiti di applicabilità dell'art. 15, comma 11-ter

Consiglio di Stato, sent. 3 dicembre 2015, n. 5478 (Allergan S.p.A. c/ Intercent –ER):

Ha statuito l'inapplicabilità dell'art. 15, comma 11-ter, in relazione alla comparazione tra medicinale originator e il suo biosimilare in quanto, sebbene «i farmaci ottenuti per via biotecnologica, proprio per la complessità e la natura dei processi di produzione, non sono invece mai pienamente identici, ancorché si basino su un medesimo principio attivo e abbiano le stesse indicazioni terapeutiche..... I vari prodotti biotecnologici (originator e biosimilari) basati sullo stesso principio attivo, benché in qualche misura differenti tra loro ... possono tuttavia essere usati come se fossero equivalenti...».



Il contenzioso derivante dalla Determinazione n. 204/2014 IL CASO EYLEA/LUCENTIS

- Novartis Pharma S.p.A. e Bayer S.p.A., nell'ambito di due distinti giudizi, hanno contestato il parere dalla CTS, in forza del quale era stata riconosciuta, ai sensi dell'art. 15, comma 11-ter D.L. n. 95/2012, l'equivalenza terapeutica tra i medicinali Lucentis (a base di ranibizumab - Novartis) ed Eylea (a base di aflibercept - Bayer).



Sentenza Consiglio di Stato n. 1306 del 1 aprile 2016

Sotto il profilo della competenza di AIFA a rilasciare pareri di equivalenza terapeutica tra farmaci la cui AIC è stata rilasciata dall'EMA, il C.d.S. ha chiarito che:

- il giudizio di equivalenza terapeutica reso dalla CTS dell'AIFA non afferisce al rilascio dell'AIC dei farmaci, non incide quindi sulla loro commercializzazione, dunque non ricade nella competenza dell'EMA;
- detto giudizio assolve alla diversa funzione di consentire l'inserimento dei due prodotti farmaceutici in unico lotto nella gara per la fornitura dei medicinali necessari per la cura della medesima patologia per la quale sono entrambi indicati;
- detta ricostruzione non confligge con la disciplina prevista per i farmaci biosimilari, in quanto la valutazione di efficacia e sicurezza di questi farmaci viene svolta dall'EMA in sede di rilascio dell'AIC, e dunque a monte.



L'utilizzo dei biosimilari e la tutela dei pazienti

- I farmaci biologici/biotecnologici rappresentano una risorsa terapeutica essenziale per il trattamento di diverse malattie gravi, migliorando la qualità di vita dei pazienti;
- I farmaci biosimilari, utilizzati in modo appropriato, possono svolgere un ruolo fondamentale, sia offrendo una più ampia opportunità di accesso ai farmaci biologici, sia liberando risorse da destinare all'innovazione terapeutica;
- Necessità di tenere in debita considerazione non solo la sostenibilità economica, ma anche e soprattutto la valutazione della migliore opportunità terapeutica per il paziente in termini di efficacia e sicurezza, che deve rimanere prerogativa del medico curante.



Sentenza TAR Basilicata del 7 ottobre 2015, n. 610

- I giudici amministrativi della Basilicata hanno annullato la delibera regionale 492/2014 con cui la Regione aveva vincolato il medico a privilegiare per i pazienti naive il biosimilare a prezzo più basso rispetto al corrispettivo biologico, ma anche a scegliere tra gli stessi originator quello di minor costo;
- Il principio di fondo è che la logica del risparmio non può limitare la libertà prescrittiva del medico.



I vantaggi della commercializzazione dei farmaci biosimilari

- Possono rendere farmaci biologici poco accessibili, perché ad alto costo, più sostenibili e fruibili, innescando meccanismi di competitività dei mercati che determinano una riduzione dei prezzi;
- I risparmi generati dall'utilizzo dei biosimilari possono contribuire al finanziamento di nuovi farmaci, anche biotecnologici, rendendo sempre più accessibile l'innovazione terapeutica.



Il ruolo dei biosimilari/biologici

- Il farmaco biologico implica una grande attenzione nella parte clinica (somministrazione e gestione della terapia) e nella parte finanziaria (costo della terapia).
- La presenza, sempre più ampia sul mercato, dei farmaci biosimilari, rappresenta una delle principali opportunità per il nostro SSN;



Schema della Legge di Bilancio 2017 (prima art. 59 comma 11, convertito, poi in art. 1, comma 407, 11-quater in fase di approvazione definitiva)

- Si disponeva che “nelle procedure pubbliche di acquisto non possono essere posti in gara nel medesimo lotto principi attivi differenti anche se aventi le stesse indicazioni terapeutiche”.
- L’eliminazione della possibilità alle centrali di acquisto di eseguire gare in equivalenza terapeutica risultava in contrasto con quanto previsto dalla Determinazione AIFA n.458/2016 (in sostituzione della precedente Determinazione AIFA n. 204/2014).
- L’AIFA ha revocato la Determinazione n. 458 e la formulazione della Legge di Bilancio 2017, nel testo finale approvato, è rimasta quella dello schema di legge.



Proposte di emendamento alla Legge di Bilancio

- Non è stata accolta la seguente proposta emendativa della Conferenza delle Regioni e delle Province autonome con la quale si richiedeva l'eliminazione del periodo: "l'esistenza di un rapporto di biosimilarità tra un farmaco biosimilari e il suo biologico di riferimento sussiste solo ove accertato dalla European Medicine Agency (EMA)";
- Non è stata accolta la seguente proposta emendativa della Conferenza delle Regioni e delle Province autonome con la quale si richiedeva l'eliminazione delle parole: "Nelle procedure pubbliche di acquisto non possono essere posti in gara nel medesimo lotto principi attivi differenti anche se aventi le stesse indicazioni terapeutiche" .



I punti fondamentali della Legge di Bilancio 2017-2019 sui biosimilari

- Rapporto di biosimilarità tra un farmaco biosimilare e il suo biologico di riferimento sussiste solo ove accertato dalla European Medicine Agency (EMA) o dall'Agenzia italiana del farmaco, tenuto conto delle rispettive competenze.
- Non è consentita la sostituibilità automatica tra farmaco biologico di riferimento e un suo biosimilare né tra biosimilari.
- Nelle procedure pubbliche di acquisto per i farmaci biosimilari non possono essere posti in gara nel medesimo lotto principi attivi differenti, anche se aventi le stesse indicazioni terapeutiche.



Legge 11 dicembre 2016, n. 232 (Legge di Bilancio 2017-2019, art. 1 comma 407, 11-quater)

L'esistenza di un rapporto di biosimilarità tra un farmaco biosimilare e il suo biologico di riferimento sussiste solo ove accertato dalla European Medicine Agency (EMA) o dall'Agenzia italiana del farmaco, tenuto conto delle rispettive competenze. Non è consentita la sostituibilità automatica tra farmaco biologico di riferimento e un suo biosimilare né tra biosimilari.

Nelle procedure pubbliche di acquisto per i farmaci biosimilari non possono essere posti in gara nel medesimo lotto principi attivi differenti, anche se aventi le stesse indicazioni terapeutiche.

Al fine di razionalizzare la spesa per l'acquisto di farmaci biologici a brevetto scaduto e per i quali siano presenti sul mercato i relativi farmaci biosimilari, si applicano le seguenti disposizioni:

a) le procedure pubbliche di acquisto devono svolgersi mediante utilizzo di accordi-quadro con tutti gli operatori economici quando i medicinali sono più di tre a base del medesimo principio attivo. A tal fine le centrali regionali d'acquisto



Agenzia Italiana del Farmaco

AIFA



Legge di Bilancio 2017/2019 art. 1 comma 407, 11-quater

- b) al fine di garantire un'effettiva razionalizzazione della spesa e nel contempo un'ampia disponibilità delle terapie, i pazienti devono essere trattati con uno dei primi tre farmaci nella graduatoria dell'accordo-quadro, classificati secondo il criterio del minor prezzo o dell'offerta economicamente più vantaggiosa. Il medico è comunque libero di prescrivere il farmaco, tra quelli inclusi nella procedura di cui alla lettera a), ritenuto idoneo a garantire la continuità terapeutica ai pazienti;
- c) in caso di scadenza del brevetto o del certificato di protezione complementare di un farmaco biologico durante il periodo di validità del contratto di fornitura, l'ente appaltante, entro sessanta giorni dal momento dell'immissione in commercio di uno o più farmaci biosimilari contenenti il medesimo principio attivo, apre il confronto concorrenziale tra questi e il farmaco originatore di riferimento nel rispetto di quanto prescritto dalle lettere a) e b);
- d) l'ente appaltante è tenuto ad erogare ai centri prescrittori i prodotti aggiudicati con le procedure previste dal decreto legislativo 18 aprile 2016, n. 50;
- e) eventuali oneri economici aggiuntivi, derivanti dal mancato rispetto delle disposizioni del presente comma, non possono essere posti a carico del Servizio sanitario nazionale.



DECRETO LEGISLATIVO 18 aprile 2016, n. 50, art. 54 (Accordi quadro)

L'Autorità Garante della Concorrenza e del Mercato ritiene che tale riferimento normativo disponga:

- un obbligo di acquisto di farmaci biotech (originatori o biosimilari) solo attraverso accordi quadro con una base d'asta corrispondente al prezzo più elevato del farmaco originatore, ovvero in assoluto il prodotto più caro tra quelli disponibili;
- una rigida esclusione di ogni possibile sostituibilità automatica tra farmaco originatore e una sua versione biosimilare, nonché tra versioni biosimilari di un medesimo originatore;
- un divieto di messa in gara diretta di farmaci aventi medesime indicazioni terapeutiche ma principi attivi diversi.





Grazie per l'attenzione

CONTATTI

t 06-5978.1

e f.mastroianni@aifa.gov.it

www.agenziafarmaco.gov.it