

Equivalenza, comparabilità e sovrapponibilità terapeutica: mettiamo un po' di ordine

Mauro De Rosa

Dipartimento Scienze del Farmaco, Università del Piemonte Orientale, Novara - Italy

Equivalence, similarity, comparability, and inter-changeability of pharmaceuticals: the difficult way to their practical application in Italy

Arising with the launch of generic drugs into the pharmaceutical market, the issue of the equivalence among drugs has grown in the course of time, expanding from chemical to biological and biotechnological substances. Far from being a merely academic topic, it implies a tangible clash of interests between providers (the industry) and buyers (public and private health care agencies) of an ever growing number of products. Regional, national and international regulations and laws are piling up, together with some confusion in such a complicated matter. This article aims to bring some clarity, starting from the terms used.

Keywords: Equivalence, Similarity, Comparability

Premessa

Sorto più di quindici anni fa (1), torna con prepotenza all'attenzione della comunità scientifica e di quella istituzionale, il tema dell'equivalenza terapeutica tra prodotti farmaceutici diversi, contenenti lo stesso principio attivo o principi attivi differenti.

In un nostro precedente intervento del 2013 in ambito S.I.Fa.C.T. (Società Italiana Farmacia Clinica e Terapia) (2), questo tema era stato dato per morto grazie a un articolo, contenuto in un Decreto approvato dal Parlamento alla fine del 2012, che così recitava: *"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 (art. 11 ter L. 22/2012)"*. In altre parole, veniva delegata ad AIFA la valutazione delle proposte di equivalenza terapeutica che le Regioni le sottopongono per attivare lotti complessi¹ in gare a evidenza pubblica per l'acquisto dei farmaci destinati a essere utilizzati all'interno delle strutture pubbliche.

Tuttavia l'ampio dibattito in corso sul tema, e anche azioni legali con interventi giurisprudenziali da parte dell'autorità regolatoria centrale e di quella concorrenziale, inducono a ritenere la questione tutt'altro che morta.

¹Si intendono per complessi quei lotti che comprendono principi attivi diversi tra loro generalmente appartenenti alla stessa categoria terapeutica (3).

Accepted: May 5, 2014

Indirizzo per la corrispondenza:

Mauro De Rosa
Dipartimento Scienze del Farmaco
Università del Piemonte Orientale A. Avogadro
28100 Novara, Italy
mauro.m.derosa@gmail.com

Obiettivi

Il presente contributo, certamente non esaustivo, ha come obiettivo quello di cercare di fare chiarezza in una situazione caratterizzata da una certa confusione, principalmente sul piano terminologico, nel tentativo di dirimere controversie derivanti spesso dalla rilevanza degli interessi in gioco. Quello che ci si propone di dimostrare è che l'equivalenza terapeutica tra prodotti farmaceutici è un concetto che ricomprende in se stesso la comparabilità e la sovrapponibilità.

Alcune definizioni

Si ritiene necessario anticipare alcune definizioni, utili alla comprensione della proposta di classificazione dei prodotti in funzione della loro equivalenza. Si danno per note le definizioni relative a principio attivo, specialità medicinale, medicinale autorizzato e categoria terapeutica, nonché di farmaci chimici, biologici e biotecnologici.

Partiamo qui dalla definizione di categoria terapeutica. Tale definizione presuppone l'esistenza di sistemi di classificazione dei prodotti medicinali in base alle loro proprietà, cioè a come i prodotti agiscono a contatto con esseri viventi, interagendo con questi modificando o alterando le funzioni fisiologiche di tali organismi. I criteri per raggruppare i prodotti possono essere di diverso tipo; storicamente la classificazione più diffusa è quella denominata ATC (Anatomica, Terapeutica e Chimica).

Tale classificazione, adottata anche dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), suddivide i medicinali in 16 gruppi principali, ciascuno con cinque livelli, l'ultimo dei quali identifica un singolo principio attivo. Se un medicinale ha più di un'indicazione terapeutica può avere più di una classificazione ATC (4).

Se si adotta la classificazione ATC, il raggruppamento che più si avvicina al concetto di categoria terapeutica si colloca al quarto livello ATC.

Tuttavia, il quarto livello ATC mal si presta al fine di dare

un contenuto al concetto di equivalenza terapeutica, a causa della possibile eterogeneità dei prodotti ivi contenuti. Per ovviare a questo limite si è fatto ricorso al concetto di Categorie Terapeutiche Omogenee (CTO). Le CTO fanno la loro comparsa per la prima volta nel 1998 a seguito della pubblicazione sulla Gazzetta Ufficiale (n. 155 del 5 luglio 1999) in occasione della definizione delle misure per la stabilizzazione della finanza pubblica (art. 36 comma 8 della Legge 449/1997) che prevedevano, tra l'altro, la riclassificazione dei farmaci presenti nel Prontuario Terapeutico Nazionale secondo il principio delle categorie terapeutiche omogenee.

Le CTO sono state così definite dalla Commissione nazionale Unica del Farmaco (CUF): *“Gruppo di farmaci (principi attivi e relative preparazioni farmaceutiche) che, in rapporto all'indicazione terapeutica principale, hanno in comune il meccanismo d'azione e sono caratterizzati da un'efficacia clinica e un profilo di effetti indesiderati pressoché sovrapponibile, pur potendo i singoli farmaci diversificarsi per indicazioni terapeutiche aggiuntive. In una stessa categoria terapeutica sono inclusi medicinali che, per forma farmaceutica, dose unitaria e numero di unità posologiche, consentono di effettuare un intervento terapeutico di intensità e durata sostanzialmente simile”*.

L'introduzione da parte del legislatore del concetto di omogeneità, e la successiva definizione data dalla CUF, consentono di ritenere omogenei due prodotti se hanno in comune il meccanismo d'azione e se posseggono un profilo di efficacia clinica e di effetti collaterali “pressoché sovrapponibile” in rapporto alla loro indicazione terapeutica principale.

Sotto il profilo regolatorio, ciò che rende omogenei terapeutamente due o più prodotti riguarda il meccanismo d'azione, l'indicazione principale, l'efficacia e la tollerabilità sovrapponibili, l'intervento terapeutico e la durata simili, pur in presenza di indicazioni minori differenti.

Dal concetto di omogeneità deriva la necessità di definire quelli di equivalenza e di sovrapposibilità terapeutica. In altre parole, due prodotti terapeutamente omogenei in quanto inseriti nella stessa CTO, possono anche definirsi terapeutamente equivalenti?

La definizione di equivalenza per i prodotti di origine chimica

Come viene definita l'equivalenza terapeutica, o più semplicemente equivalenza? La complessità della materia è tale che non risulta facile semplificare, anche per il rischio di ricomprendere insieme, anche solo terminologicamente, qualcosa che in realtà è formalmente o sostanzialmente diverso.

Anche un medicinale generico, di origine chimica, non è mai perfettamente uguale al medicinale originatore a cui si riferisce ma è considerato “essenzialmente simile” a esso. Infatti, due medicinali per essere perfettamente uguali dovrebbero avere un'identica composizione in principi attivi e in eccipienti, essere sottoposti allo stesso processo tecnologico di lavorazione, essere prodotti dallo stesso impianto di produzione. Nella maggior parte dei casi un medicinale generico ha, nella sua composizione, eccipienti diversi ed è prodotto in un diverso sito produttivo rispetto al medicinale originatore. Per poter escludere che le differenze esistenti tra i due prodotti non siano tali da comportare risultati terapeutici significativamente differenti nella popolazione, essi devono essere

bioequivalenti (5). Dunque la bioequivalenza è una pre-condizione dell'equivalenza.

Due prodotti si definiscono bioequivalenti se contengono la stessa quantità di principio attivo, hanno la stessa forma farmaceutica (anche con eccipienti diversi), hanno standard di qualità identici o comparabili e la stessa via di somministrazione, e se le loro biodisponibilità dopo somministrazione nella stessa dose molare sono così simili che è improbabile che producano differenze rilevanti in termini di efficacia e di sicurezza (5).

Per poter dimostrare la bioequivalenza tra due medicinali ci si avvale degli studi di bioequivalenza. Essi hanno lo scopo di dimostrare che le differenze di biodisponibilità tra due prodotti essenzialmente simili non superano un certo *range* di variabilità ritenuto compatibile con l'equivalenza terapeutica. Tale *range* è fissato per convenzione internazionale. Secondo le linee guida dell'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA), due farmaci sono equivalenti se l'intervallo di confidenza al 90% relativo al rapporto tra le rispettive aree sottese alla curva concentrazione/tempo (AUC) e l'intervallo di confidenza al 90% relativo al rapporto tra le rispettive concentrazioni massime (C_{max}) cadono nell'intervallo 0,80-1,25. L'intervallo di bioequivalenza è dunque uno standard convenzionale che riflette la variabilità del comportamento *in vivo* della formulazione piuttosto che la variabilità della risposta terapeutica nella popolazione dei pazienti. La scelta di tale intervallo ha dato luogo a due tipi di considerazioni tuttora oggetto di dibattito scientifico-regolatorio. Da un lato, un intervallo così ampio e non differenziato per categoria terapeutica potrebbe portare a trascurare altre variabili farmacologiche e cliniche che possono incidere sull'equivalenza terapeutica quando si passa all'impiego nella popolazione reale di pazienti. Al contrario, in altri casi l'intervallo di bioequivalenza potrebbe rivelarsi troppo stretto, portando a escludere l'equivalenza terapeutica tra due prodotti quando in realtà, per il loro ambito di impiego clinico nella popolazione reale di pazienti, potrebbero risultare comunque bioequivalenti in quanto le eventuali differenze di biodisponibilità oltre l'intervallo di bioequivalenza convenzionalmente scelto non sono clinicamente rilevanti (5).

Equivalenza, replicabilità, fungibilità e sostituibilità dei prodotti di origine chimica

I farmaci ottenuti per sintesi chimica sono considerati replicabili, nel senso che possono essere replicati infinite volte ottenendo il medesimo principio attivo, che è perfettamente fungibile a fini terapeutici (6).

La “vera” equivalenza si ha quindi solo tra principi attivi identici che, pur potendo differenziarsi per gli eccipienti, hanno in comune dosaggio, via di somministrazione e forma farmaceutica, e in estensione anche le indicazioni terapeutiche approvate e sono bioequivalenti.

I prodotti farmaceutici immessi in commercio al termine del periodo di copertura brevettuale dell'originatore, se dotati di autonoma A.I.C., sono considerati, in base a questi criteri, equivalenti al prodotto *brand* che ha perso la protezione brevettuale. La legittimazione di equivalenza proviene loro dalle leggi: il codice dei medicinali (7) e il codice degli appalti pubblici (8) e da un articolo della Legge 405/01, che legittima il farmacista a sostituire un medicinale con altro equivalente

qualora il medico prescrittore non decida di renderlo “insostituibile” con apposizione sulla ricetta della dichiarazione di questa sua scelta. AIFA legittima il tutto inserendo questi prodotti in una lista di intercambiabilità – o anche di fungibilità – definita “Lista di trasparenza e rimborsabilità” pubblicandone sul proprio sito l’elenco costantemente aggiornato (9).

Per fungibilità si intende la capacità di sostituzione reciproca (10). Nel linguaggio giuridico è più noto il suo contrario, l’infungibilità, che si riferisce a un “bene quando si vuole porre in evidenza (per es., nella stipulazione di un contratto) che è stato considerato nella sua identità e non è sostituibile con nessun altro bene” (10). Conseguentemente, quando un prodotto è ritenuto infungibile, cioè non sostituibile con altro, di fatto si ritiene non abbia equivalenti, in quanto unico e non sostituibile.

Come conseguenza della fungibilità, all’interno di una gara a evidenza pubblica, i lotti semplici o composti sono formati da un identico principio attivo con identico dosaggio, via di somministrazione e forma farmaceutica, ma anche con dosaggio, via o forma diversi.²

Equivalenza e sostituibilità/intercambiabilità dei farmaci biologici

La situazione cambia nel momento in cui i prodotti con identico principio attivo sono formati da un bio-originatore e da un bio-similare. In questo caso, il lotto semplice/composto di prodotti biologici è stato definito dall’Autorità Garante per la Concorrenza e il Mercato (AGCM), di seguito indicata come Antitrust, in una segnalazione al Parlamento del 22 marzo 2011 (11) “lotto unico basato sul criterio della sovrapposibilità terapeutica”.

Per confermare tale statuizione, l’Antitrust ha più recentemente stigmatizzato il comportamento di un’Azienda ospedaliera (ICP di Milano) che non si era attenuta a tale indirizzo (12), anche se ancora non si è giunti alla sanzione che, in virtù del potere concessi dalla legge a quell’Autorità, potrebbe anche essere irrogata.

Come sottolinea l’Antitrust: “diversamente dalle specialità equivalenti dei medicinali ottenuti per sintesi chimica, un farmaco biosimilare non può rappresentare una ‘copia esatta’ del prodotto biotecnologico di riferimento”.

Quindi – prosegue l’AGCM – “le evidenze scientifiche sono concordi nel dimostrare, infatti, che il processo produttivo di un farmaco di natura biologica – che ne costituisce la componente essenziale – non può essere riprodotto esattamente in ambienti diversi. Questo fa sì che un biosimilare sia definito come un *farmaco simile* – ma non identico – a un prodotto *originatore*, rispetto al quale sia stata dimostrata la sostanziale equivalenza in termini di

efficacia, sicurezza e qualità del biosimilare.”

Pertanto un biosimilare, pur essendo equivalente al bio-originatore in termini di efficacia sicurezza e qualità, non si può legittimamente intercambiare né sostituire autonomamente da parte di sanitari diversi dal medico prescrittore, che può, invece, sostituire un bio-originatore con un biosimilare o viceversa. In questo caso si parla di *switch* da una terapia con un farmaco a un altro e la responsabilità viene interamente assunta dal prescrittore. La “switchabilità” non richiede l’equivalenza tra i prodotti. È possibile ipotizzare che la sostituibilità e l’intercambiabilità, come avvenuto per i prodotti di origine chimica, si possa, prima o poi, estendere anche ai biologici? Dal punto di vista amministrativo questo sarebbe possibile con un semplice atto da parte di AIFA, che inserisca tali prodotti nell’ambito della “Lista di trasparenza”, in quanto a oggi ciò non risulta impedito da una legge ma solo da un principio di cautela. A questo risultato si potrebbe arrivare dopo avere verificato che non sussistano problemi di sanità pubblica, non vi siano emergenze di farmacovigilanza, che vi sia la tracciabilità nella sostituzione avvenuta in sede di trattamento terapeutico. Un percorso presumibilmente lungo e complesso ma probabile, per necessità di ordine economico.

Va tenuto presente che su questo punto sono intervenute sentenze di tribunali amministrativi³, riprese dall’Antitrust, che hanno di fatto rese legittime le scelte di quelle stazioni appaltanti che hanno utilizzato il lotto unico per un identico principio attivo biotecnologico limitatamente destinato, per quantità, ai pazienti di nuova diagnosi, definiti naïve. Ne consegue che la competizione tra imprese diverse per aggiudicarsi un lotto di prodotti formato da un bio-originatore e un biosimilare, viene espressamente indicata dall’Antitrust, perché volta a “rendere più apprezzabili i risparmi di spesa pubblica, in particolare nella parte di spesa farmaceutica a carico del SSN, ottenibili dalla competizione di prezzo tra i medicinali biosimilari e le specialità biologiche di riferimento”.

Equivalenza terapeutica e lotti complessi

L’equivalenza terapeutica per prodotti diversi è stata duramente contrastata fin dai primi anni duemila, quando venne introdotta da alcune stazioni appaltanti emiliane per la composizione dei lotti complessi in gare a evidenza pubblica.

I ricorsi da parte di imprese, che fino ad allora erano abitate ad aggiudicarsi lotti semplici formati da principi attivi definiti “unici” o “infungibili”, hanno determinato la resistenza in giudizio da parte delle amministrazioni pubbliche e la copiosa produzione di sentenze di Tribunali Amministrativi Regionali e del Consiglio di Stato.

A oggi, possiamo dire che con i correttivi introdotti successivamente, come la riduzione del fabbisogno nei lotti o la possibilità di indire procedure con quantitativi limitati per prodotti non aggiudicatari, tale situazione non appare più così contrastata.

Vengono, infatti, introdotte le modalità con cui garantire i pazienti già in trattamento con prodotti non aggiudicatari di gara, con cui ridefinire i prezzi di fornitura adeguandoli al mercato e consentire le conversioni di trattamento verso altri prodotti con giustificazioni cliniche ed economiche.

L’equivalenza può produrre, se correttamente applicata, notevoli risparmi per la pubblica amministrazione: basta pen-

² Si intendono per *semplici ovvero composti* quei lotti che comprendono principio attivo identico rispettivamente con identiche/simili o diverse dose, via di somministrazione e forma farmaceutica (3).

³ Anche la più recente giurisprudenza ha confermato che, con riferimento alle indicazioni terapeutiche per cui la sovrapposibilità tra il farmaco biologico di riferimento e la specialità biosimilare è stata dimostrata da opportuni test scientifici all’atto di rilascio dell’AIC da parte dell’EMA, non si rinviene la necessità di una specifica cautela nell’uso dei biosimilari con riguardo alla prima somministrazione del farmaco; con riferimento ai pazienti di nuova diagnosi (“drug naïve”), quindi, il medicinale *originatore* e la specialità biosimilare appaiono su uno stesso piano (cfr. decisioni Consiglio di Stato n. 7690/09 e n. 7691/09, nonché sentenze TAR Toscana n. 1198/10 e TAR Sardegna n. 250/11” (13).

sare che la spesa farmaceutica per un equivalente si riduce da un minimo del 20% fino al 100% in gare a evidenza pubblica e che a livelli molto interessanti, anche se non così ampi, si giunge anche per i biosimilari.

Equivalenza e indicazioni off-label

L'aggiudicazione di prodotti posti in equivalenza può, in effetti, determinare la necessità di dover trattare pazienti per indicazioni non registrate per il prodotto aggiudicatario nella procedura di gara. Tale situazione, ancorché non incentivata, pone la questione della responsabilità medica di fronte a tale evenienza, risolvibile con le precauzioni previste in materia come la richiesta di consenso al paziente e la presenza di prove di efficacia e sicurezza rintracciabili in letteratura.

Ma quello che più impressiona è quanto è possibile risparmiare quando un'Amministrazione regionale si oppone all'applicazione di una legge dello Stato (il famoso comma 796 punto zeta della Finanziaria 2007, legge 27 dicembre 2006, n. 296⁴) che impone la prescrizione di un farmaco quando per quel prodotto viene attivata un'apposita autorizzazione e la impedisce per quel farmaco simile che quell'AIC non ce l'ha per la stessa indicazione terapeutica.

È il caso di Avastin® e Lucentis®, due prodotti ad attività oftalmica, di cui il primo dotato di un'AIC per attività antitumorale ma non per quella oftalmica.

Il primo ha un costo circa 10 volte inferiore rispetto al secondo. La Regione Emilia Romagna si oppone all'applicazione della legge nazionale, con legge propria del 22.12.2009 prevede all'art. 24 la possibilità di prescrivere *off-label* un prodotto in equivalenza terapeutica senza limitazioni per il prescrittore, a parità di efficacia e sicurezza, e risparmiando milioni di euro per le casse regionali.

Tale legge era stata preceduta da un'apposita delibera di Giunta, la 1628/2009, e il Veneto due anni dopo ha deciso di non lasciare sola l'Emilia, decidendo un altro *off-label* "equivalente" con la DGR 2352/2011.

L'azienda produttrice di Lucentis®, Novartis, non è restata a guardare ricorrendo fino alla Corte Costituzionale, che ha dichiarato incostituzionale la legge regionale emiliana (sentenza n. 8 del 12.1.2011).

Va anche ricordato che la Corte di Giustizia europea con sentenza della Quarta Sezione, 11 aprile 2013, si è pronun-

ciata proprio sul caso Avastin-Lucentis, consentendo la produzione in *off-label* di siringhe pronte all'uso da parte di farmacie con prodotto derivante da Avastin® purché richiesto legittimamente da un medico prescrittore, anche rivolgendosi a una società farmaceutica in grado di allestirle e dotata di specifica autorizzazione⁵.

Ciò che pone un problema ora a legislatori e giudici è l'avvio di un'apposita istruttoria seguita da una sanzione pesante di 180 milioni di euro equamente ripartiti tra Roche e Novartis (16), nei confronti delle società Novartis AG, F. Hoffmann-La Roche Ltd., Genentech Inc., Novartis Farma S.p.A. e Roche S.p.A. per accertare l'esistenza di violazioni dell'articolo 101 del Trattato sul Funzionamento dell'Unione Europea (TFUE).

Forse la recente approvazione da parte della Camera del Decreto Legge 20.03.2014 n. 36 (Gazzetta Ufficiale del 21.03.2014), che necessiterà di un'ulteriore approvazione al Senato, contribuirà a mettere la parola fine a un'incertezza normativa: l'emendamento Vargiu in sostanza consente la prescrizione gratuita nell'ambito della legge 648/96 di prodotti *off-label* anche laddove sussista un'alternativa terapeutica in commercio con la stessa indicazione. Tale eccezione rispetto alla norma in vigore è consentita se il prodotto ha un costo più economico di quello in commercio.

Equivalenza terapeutica e AIFA

Con Determina del 6.3. 2014 AIFA adotta "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), convertito, con modificazioni, in legge 7 agosto 2012, n. 135" (di seguito "Linee Guida").

Secondo il disposto dell'art. 15, comma 11 ter, le decisioni regionali che restano subordinate a un previo pronunciamento dell'Agenzia sono quelle che presuppongono la valutazione tecnico scientifica della "equivalenza terapeutica fra medicinali contenenti differenti principi attivi". La valutazione dell'equivalenza terapeutica si rende necessaria quando il confronto abbia a oggetto medicinali a base di principi attivi diversi, restando dunque esclusi i farmaci a base del medesimo principio attivo che, ai sensi di altre disposizioni di legge, siano già stati oggetto di specifica valutazione comparativa sotto i profili di efficacia e di sicurezza da parte delle competenti autorità regolatorie. In particolare, restano esclusi dall'ambito di applicazione dell'art. 15, comma 11 ter, i farmaci originali e 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 i farmaci biologici di riferimento, inclusi i biotecnologici, e i corrispondenti biosimilari.

Di fatto, AIFA si occuperà solo di equivalenza complessa comparabile (sovrapposibilità comparabile).

Classificazione dell'equivalenza

La domanda iniziale a cui si è tentato di dare una risposta è se l'equivalenza sia ricompresa nella sovrapposibilità o viceversa.

Parlando di prodotti contenenti lo stesso principio attivo o – invece – principi attivi diversi tra loro, e suddividendoli in base alla loro origine (chimica o biologica), possiamo distinguerli in

⁴La disposizione di cui all'articolo 3, comma 2, del decreto-legge 17 febbraio 1998, n. 23, convertito, con modificazioni, dalla legge 8 aprile 1998, n. 94, non è applicabile al ricorso a terapie farmacologiche a carico del Servizio sanitario nazionale, che, nell'ambito dei presidi ospedalieri o di altre strutture e interventi sanitari, assuma carattere diffuso e sistematico e si configuri, al di fuori delle condizioni di autorizzazione all'immissione in commercio, quale alternativa terapeutica rivolta a pazienti portatori di patologie per le quali risultino autorizzati farmaci recanti specifica indicazione al trattamento. Il ricorso a tali terapie è consentito solo nell'ambito delle sperimentazioni cliniche dei medicinali di cui al decreto legislativo 24 giugno 2003, n. 211, e successive modificazioni" (14).

⁵Attività come quelle oggetto del procedimento principale, a condizione che esse non determinino una modifica del prodotto medicinale di cui trattasi e siano effettuate unicamente sulla base di ricette individuali che prescrivano operazioni di tal genere, circostanza questa che spetta al giudice del rinvio verificare, sono esentate dall'obbligo di ottenere un'autorizzazione all'immissione in commercio ai sensi dell'articolo 3, paragrafo 1, del regolamento (CE) n. 726/2004 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 31 marzo 2004, che istituisce procedure comunitarie per l'autorizzazione e la sorveglianza dei medicinali per uso umano e veterinario, e che istituisce l'agenzia europea per i medicinali, restando tuttavia soggette, in ogni caso, alle disposizioni della direttiva 2001/83/CE del Parlamento europeo e del Consiglio, del 6 novembre 2001, recante un codice comunitario relativo ai medicinali per uso umano, come modificata dalla direttiva 2010/84/UE del Parlamento europeo e del Consiglio, del 15 dicembre 2010 (15).

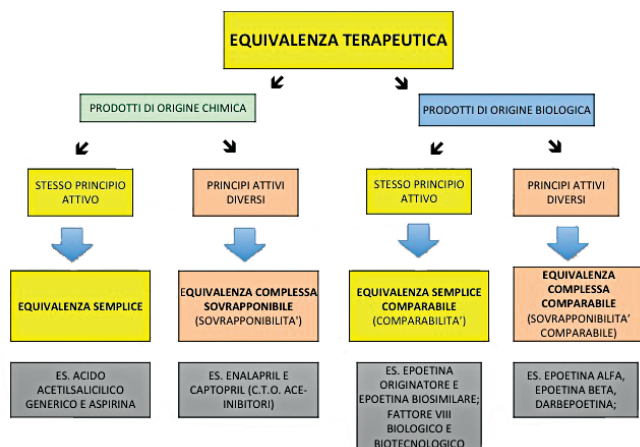


Fig. 1 - La declinazione dell'equivalenza terapeutica.

una quadruplica casistica come riportato nella Figura 1.

Nel caso di prodotti con lo stesso principio attivo di origine chimica, quando si parla di equivalenza ci si riferisce ai prodotti cosiddetti equivalenti o generici; nel caso di prodotti con principi attivi simili di origine biologica (prodotti biosimilari), l'equivalenza viene anche definita comparabilità (in quanto la similitudine nei lotti deve essere verificata con procedure di *comparability*).

Quando si parla di principi attivi diversi tra loro, sia di origine chimica che biologica, l'equivalenza viene anche definita sovrapponibilità, in quanto ci si riferisce alla comunanza del meccanismo d'azione e al profilo di efficacia ed effetti collaterali sovrapponibile, per l'indicazione terapeutica maggiore.

L'inclusione nei lotti (3) per gare a evidenza pubblica è conseguentemente e rispettivamente:

- per equivalenti/generici ovvero licenziatari in co-marketing in LOTTI SEMPLICI o COMPOSTI;
- per prodotti biologici (originatori e biosimili) a identico principio attivo in LOTTI UNICI o UNICI COMPOSTI;
- per prodotti diversi indipendentemente dall'origine in LOTTI COMPLESSI o COMPLESSI COMPOSTI.

In conclusione, da queste affermazioni consegue che possono avere una classificazione dell'equivalenza in base alle diverse situazioni che si originano dai prodotti presenti sul mercato.

Possiamo parlare di:

- *equivalenza semplice* per prodotti di sintesi chimica contenenti lo stesso principio attivo (generici);
- *equivalenza complessa sovrapponibile* per prodotti di sintesi chimica contenenti principi attivi diversi;
- *equivalenza semplice comparabile* per prodotti di origine biologica contenenti lo stesso principio attivo (biosimilari);
- *equivalenza complessa comparabile e sovrapponibile* per prodotti di origine biologica contenenti principi attivi diversi.

Se si accettano queste definizioni, la comparabilità e la sovrapponibilità sono parte dell'equivalenza terapeutica.

Riprendendo, alla luce di quanto sopra, le tematiche esposte al paragrafo "Equivalenza terapeutica e AIFA" riguardanti i compiti di AIFA secondo le disposizioni delle Linee Guida, AIFA non si occuperà dell'equivalenza chimica

(tra equivalenti generici e originatori chimici) e neppure dell'equivalenza comparabile (tra biosimilari e bio-originatori), ma soltanto dell'**equivalenza sovrapponibile** (tra principi attivi diversi di origine chimica) e dell'**equivalenza comparabile sovrapponibile** (tra principi attivi diversi di origine biotecnologica). Tale scelta consente alle Regioni di continuare a introdurre nelle gare i "lotti complessi" per incrementare la competizione tra le imprese e raggiungere risultati ottimali in termini di controllo della spesa, pur dovendo attendere fino a 3 mesi la decisione, che ha carattere unificante su tutto il territorio nazionale, da parte di AIFA. Un tema che le Regioni devono elaborare e discutere conseguentemente con il Governo, e che apre notevoli potenzialità per le Commissioni terapeutiche e gli addetti alla predisposizione dei capitolati. Tra le implicazioni delle Linee Guida c'è il fatto che le domande ad AIFA andranno fatte sulla base di evidenze a carattere tecnico-scientifico sulle quali AIFA si pronuncerà in maniera documentata e scientificamente validata.

Discussione e conclusioni

Nel presente articolo si è cercato di chiarire una materia nella quale le possibili divergenze di opinione possono essere dovute alla confusione sul piano terminologico.

Pur avendo cercato di identificare e di chiarire i fattori che possono generare confusione, non sono stati affrontati argomenti quali equivalenza terapeutica ed equivalenza clinica (si ha distinzione tra la prima e la seconda quando due prodotti possono avere clinicamente gli stessi effetti, es. abbassare la pressione arteriosa – pur non essendo farmacologicamente equivalenti – es. β -bloccanti vs ACE-inibitori o diuretici – o terapeuticamente diversi per appartenenza a classi diverse con meccanismi d'azione differenti).

Né è stato discusso il rapporto esistente tra equivalenza terapeutica e metanalisi a rete.

L'introduzione della metanalisi a rete ha consentito di comparare gli effetti di farmaci diversi tra loro in base agli *outcomes* misurabili, permettendo di effettuare comparazioni multiple tra gli effetti di più farmaci anche laddove non esistevano studi di confronto diretto (*head-to-head*). Andrebbe discusso se e in che misura le differenze tra gli effetti (con la significatività o meno delle misurazioni statistiche) consentano di poter affermare o escludere l'equivalenza terapeutica.

Non è stato neppure discusso il rapporto tra metanalisi ed equivalenza clinica, che potrebbe consentire di stabilire l'eventuale equivalenza clinica basata sulle evidenze, con implicazioni, dirette e indirette, sui versanti clinico, terapeutico, regolatorio, concorrenziale e amministrativo: un terreno sul quale le autorità regolatorie si dovranno misurare in un futuro probabilmente non lontano.

Questo tentativo di descrivere le possibili declinazioni dell'equivalenza terapeutica, o più semplicemente dell'equivalenza, potrà essere più o meno condiviso, in base ai diversi punti di vista. La suddivisione proposta in base alla composizione chimica e biologica e biotecnologica assicura un ordine più adeguato rispetto a quello finora presente. L'auspicio è che la classificazione terminologica venga progressivamente adottata dalle strutture sanitarie, regolatorie, concorrenziali e giurisprudenziali, con l'obiettivo di raggiungere un linguaggio comune. Siamo confidenti che questa declinazione venga

accettata, come già successo per quella introdotta per la denominazione dei lotti all'interno dei capitoli speciali per le gare a evidenza pubblica.

Disclosures

Financial support: None.
Conflict of interest: None.

Bibliografia

1. Marata A, Viani N, Campomori A, et al; a nome del CTIF. Le uguaglianze che dividono le industrie. Le valutazioni in equivalenza del Consorzio d'Acquisto Area Vasta Emilia Nord. *Informazione sui farmaci* 2004;28(4):107-115.
2. Società Italiana di Farmacia Clinica e Terapia. La sovrapposibilità terapeutica, data per morta il 19 dicembre 2012, risorge viva e vegeta. Scritto da Mauro De Rosa. Disponibile sul sito: età Italiana di Farmacia Clinica e Terapia I. <http://www.sifact.it/joomla/index.php/documenti/55-sovrapposibilita-terapeutica> (accesso del 14/04/14).
3. De Rosa M, Boni M. L'acquisto dei farmaci in ospedale. I ed. Milano: Aboutpharma srl, 2006:179.
4. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. ATC/DDD Index 2014. Disponibile sul sito: http://www.whocc.no/atc_ddd_index/ (accesso del 14/04/14).
5. Lemme L. La sicurezza e l'efficacia dei farmaci equivalenti. *Bollettino d'Informazione sui Farmaci* 2008;15(3):104. Disponibile sul sito: http://www.agenziafarmaco.gov.it/allegati/bif3_08_lemme.pdf (accesso del 15/04/14).
6. Cassamagnaghi S, Miani V, Studio legale Rucellai & Raffaelli. Farmaci biosimilari: l'approvvigionamento delle P.A. e l'equivalenza terapeutica "ponderata". Disponibile sul sito: <http://www.diritto24.ilsole24ore.com/avvocatoAffari/mercatoImpresa/2012/06/farmaci-biosimilari-lapprovvigionamento-da-parte-delle-pa-e-lequivalenza-terapeutica-ponderata.php> (accesso del 15/04/14).
7. Decreto legislativo 24/04/2006 n. 219, G.U. 21/06/2006.
8. Decreto legislativo, coordinato e aggiornato, 12/04/2006 n. 163, G.U. 02/05/2006.
9. AIFA. Liste di trasparenza e rimborsabilità. Disponibile sul sito: <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/liste-di-trasparenza-e-rimborsabilita> (accesso del 15/04/14).
10. <http://www.treccani.it/vocabolario> (accesso del 15/04/14).
11. AGCM AS819. Nuove disposizioni in materia di farmaci biosimilari. Roma, 22 marzo 2011.
12. AGCM AS1049. Disciplina speciale di alcune gare per la fornitura di farmaci. Roma, 23 maggio 2013.
13. Segnalazione relativa al disegno di legge n. 1875 in corso di esame presso la 12ª commissione permanente del Senato della Repubblica recante nuove disposizioni in materia di farmaci biosimilari. Disponibile sul sito: http://www.quotidianosanita.it/allegati/create_pdf.php?all=1360048.pdf (accesso del 15/04/14).
14. Legge 27/12/2006 n. 296, G.U. n. 299 del 27/12/2006 – Supplemento Ordinario n. 244. Disponibile sul sito: <http://www.normattiva.it/uri-res/N2Ls?urn:nir:stato:legge:2006-12-27;296!vig=> (accesso del 15/04/14).
15. Corte di Giustizia dell'Unione europea. Sentenza della Corte (Quarta Sezione), 11 aprile 2013. Disponibile sul sito: <http://curia.europa.eu/juris/document/document.jsf?text=farmacia&docid=136142&pageIndex=0&doclang=it&mode=lst&dir=&occ=first&part=1&cid=1046301#ctx1> (accesso del 15/04/14).
16. AGCM 1760 ROCHE-NOVARTIS/FARMACI AVASTIN E LUCENTIS. Provvedimento n. 24207. Disponibile sul sito: <http://www.agcm.it/concorrenza/intese-e-abusi/download/41256297003874BD/536D3CF5C4413A23C1257B1E004EC16E.html?a=p24207.pdf> (accesso del 15/04/14).