

Antonio Frittella,<sup>1,4</sup> Antonio Lalli,<sup>2,5</sup> Francesca Futura Bernardi,<sup>3,6</sup>

<sup>1</sup>Dirigente Farmacista UOC Farmaceutica Convenzionata e Territoriale ASL Napoli 1 Centro

<sup>2</sup>Dirigente Farmacista UO Farmacia Ospedale Madonna del Buon Consiglio Fatebenefratelli, Napoli

<sup>3</sup>Dirigente farmacista UOSD Farmacia A.O.U. Luigi Vanvitelli, Napoli

<sup>4</sup>Referente Nazionale SIFO Società scientifiche nazionali, internazionali e no profit

<sup>5</sup>Coordinatore Nazionale SIFO ASC Terapia del dolore

<sup>6</sup>Coordinatore Nazionale SIFO ASC Malattie Autoimmuni

## "Approfondimenti sulle liste di trasparenza dei medicinali" – excursus legislativo

### Capitolo 1

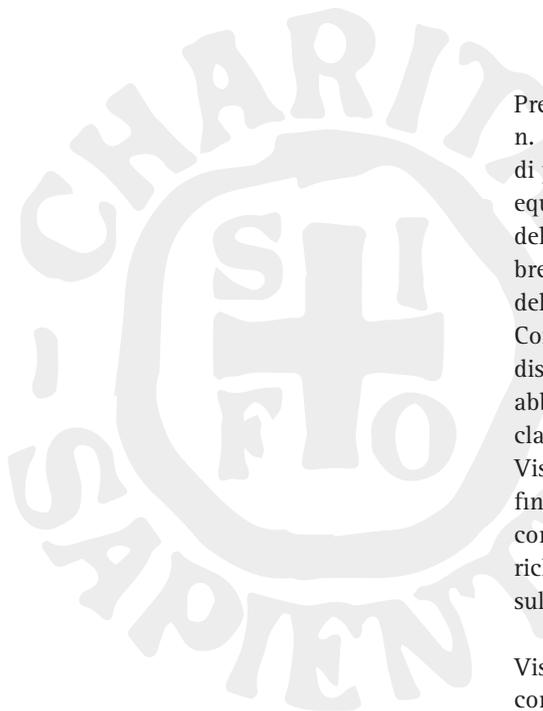
#### DEFINIZIONE DEI CRITERI PER L'INSERIMENTO IN LISTA DI TRASPARENZA DEI MEDICINALI AI SENSI DELL'ART. 7 DEL D.L. 18.9.2001, N. 347 (CONVERTITO IN L. 16.11.2001 N.405)

La legge 23 dicembre 2000 n. 388, recante "Disposizioni per la formazione del bilancio annuale e pluriennale dello Stato" (legge finanziaria 2001) ed, in particolare, l'art. 85, comma 26, ai sensi del quale, "a decorrere dal 1 luglio 2001, i medicinali non coperti da brevetto aventi uguale composizione in principi attivi, nonché forma farmaceutica, via di somministrazione, modalità di rilascio, numero di unità posologiche e dosi unitarie uguali, sono rimborsati al farmacista dal servizio sanitario nazionale fino a concorrenza del prezzo medio ponderato dei medicinali aventi prezzo non superiore a quello massimo attribuibile al generico secondo la legislazione vigente.

L'articolo 7 del decreto legge 18 settembre 2001 n. 347, recante "Interventi urgenti in materia di spesa sanitaria", convertito con modificazioni dalla legge 16 novembre 2001 n. 405, come modificato dall'articolo 9, comma 5, del decreto-legge 8 luglio 2002, n. 138, convertito dalla legge di conversione 8 agosto 2002, n. 178, e dall'articolo 48, comma 31, del decreto-legge 30 settembre 2003, n. 269, convertito con modificazioni dalla legge di conversione 24 novembre 2003, n. 326, dispone che "i medicinali, aventi uguale composizione in principi attivi, nonché forma farmaceutica, via di somministrazione, modalità di rilascio, numero di unità posologiche e dosi unitarie uguali, sono rimborsati al farmacista dal Servizio sanitario nazionale fino alla concorrenza del prezzo più basso del corrispondente prodotto disponibile nel normale ciclo distributivo regionale, sulla base di apposite direttive definite dalla regione".

Alla luce delle citate modifiche al dettato normativo dell'articolo del decreto-legge 18 settembre 2001 n. 347, sopra richiamato, è stato dapprima sostituito il riferimento al "farmaco generico" con quello di "prodotto disponibile" e successivamente eliminato il riferimento ai medicinali coperti da brevetto sul principio attivo.

Visto l'articolo 1-bis, comma 1, del decreto-legge 27 maggio 2005, n. 87, convertito con modificazioni dalla legge 26 luglio 2005, n. 149, secondo cui "i medicinali con obbligo di prescrizione medica di cui all'art., comma 1 del decreto-legge 18 settembre 2001, n. 347 (...) e di cui all'articolo 1 del presente decreto, ad esclusione di quelli che hanno goduto di copertura brevettuale, sono definiti "medicinali equivalenti".



Preso atto che l'articolo 11, comma 1-bis, del decreto legge 13 settembre 2012, n. 158, convertito dalla legge 8 novembre 2012, n. 189, sancisce che "in sede di periodico aggiornamento del prontuario farmaceutico nazionale, i medicinali equivalenti ai sensi di legge non possono essere classificati come farmaci a carico del Servizio sanitario nazionale con decorrenza anteriore alla data di scadenza del brevetto o del certificato di protezione complementare, pubblicata dal Ministero dello sviluppo economico ai sensi delle vigenti disposizioni di legge".

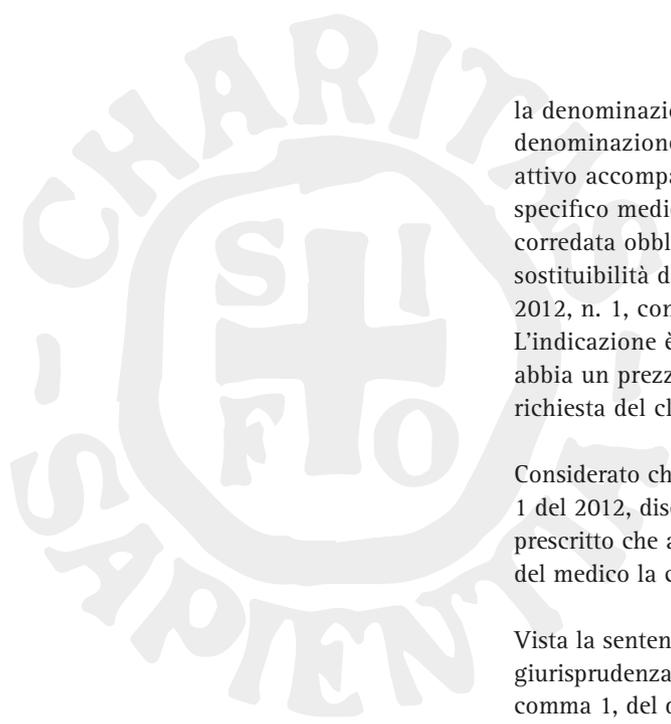
Considerato che l'articolo 11, comma 12, del decreto-legge n. 1 del 2012, disciplina l'obbligo, per il solo farmacista, di fornire il medicinale prescritto che abbia il prezzo più basso, qualora sulla ricetta non risulti apposta del medico la clausola della non sostituibilità.

Visto l'articolo 2, comma 99, della legge 23 dicembre 2009, n. 191 (legge finanziaria 2010), che ha interpretato, in particolare, la disposizione recata dal comma 1, lettera b), dell'articolo 13 del decreto-legge 28 aprile 2009, n. 39, sopra richiamato nel senso che li termine «brevetto» deve intendersi riferito al brevetto sul principio attivo.

Visto articolo 11, comma 9, del decreto-legge 31 maggio 2010, n. 78, convertito con modificazioni nella L. 30 luglio 2010, n. 122 secondo cui "A decorrere dall'anno 2011, per l'erogazione a carico del Servizio sanitario nazionale dei medicinali equivalenti di cui all'articolo 7, comma 1, del decreto-legge 18 settembre 2001, n. 347, convertito, con modificazioni, dalla legge 16 novembre 2001, n. 405, e successive modificazioni, collocati in classe A ai fini della rimborsabilità, AIFA, sulla base di una ricognizione dei prezzi vigenti nei paesi dell'Unione europea, fissa un prezzo massimo di rimborso per confezione, a parità di principio attivo, di dosaggio, di forma farmaceutica, di modalità di rilascio e di unità posologiche. La dispensazione, da parte dei farmacisti, di medicinali aventi le medesime caratteristiche e prezzo di vendita al pubblico più alto di quello di rimborso è possibile solo su espressa richiesta dell'assistito e previa corresponsione da parte dell'assistito della differenza tra il prezzo di vendita e quello di rimborso. I prezzi massimi di rimborso sono stabiliti in misura idonea a realizzare un risparmio di spesa non inferiore a 600 milioni di euro annui che restano nelle disponibilità regionali.

Visto l'articolo 11, comma 12, secondo periodo, del decreto-legge 24 gennaio 2012, n. 1, convertito con modificazioni dalla legge 24 marzo 2012, n. 27, li quale prevede che "il medico, nel prescrivere un farmaco, è tenuto, sulla base della sua specifica competenza professionale, ad informare il paziente dell'eventuale presenza in commercio di medicinali aventi uguale composizione in principi attivi, nonché forma farmaceutica, via di somministrazione, modalità di rilascio e dosaggio unitario uguali. Il farmacista, qualora sulla ricetta non risulti apposta dal medico l'indicazione della non sostituibilità del farmaco prescritto, dopo aver informato il cliente e salvo diversa richiesta di quest'ultimo, è tenuto a fornire il medicinale prescritto quando nessun medicinale fra quelli indicati nel primo periodo del presente comma abbia prezzo più basso ovvero, in caso di esistenza in commercio di medicinali a minor prezzo rispetto a quello del medicinale prescritto, a fornire il medicinale avente prezzo più basso".

Visto l'articolo 15, comma 11-bis, del decreto-legge 6 luglio 2012, n. 95, convertito dalla legge 7 agosto 2012, n. 135, secondo cui il medico che curi un paziente, per la prima volta, per una patologia cronica, ovvero per un nuovo episodio di patologia non cronica, per il cui trattamento sono disponibili più medicinali equivalenti, indica nella ricetta del Servizio sanitario nazionale



la denominazione del principio attivo contenuto nel farmaco oppure la denominazione di uno specifico medicinale a base dello stesso principio attivo accompagnata dalla denominazione di quest'ultimo. L'indicazione dello specifico medicinale è vincolante per il farmacista ove nella ricetta sia inserita, corredata obbligatoriamente da una sintetica motivazione, la clausola di non sostituibilità di cui all'articolo 11, comma 12, del decreto-legge 24 gennaio 2012, n. 1, convertito, con modificazioni, dalla legge 24 marzo 2012, n. 27. L'indicazione è vincolante per il farmacista anche quando il farmaco indicato abbia un prezzo pari a quello di rimborso, fatta comunque salva la diversa richiesta del cliente.

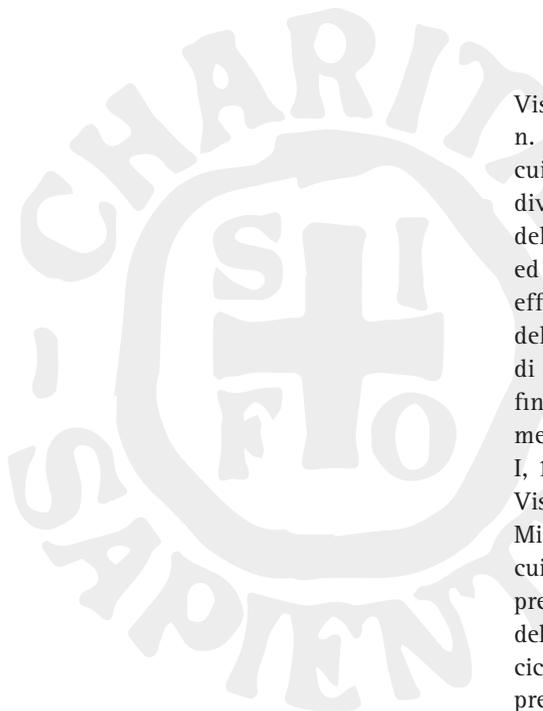
Considerato che il sopra richiamato articolo 11, comma 12, del decreto-legge n. 1 del 2012, disciplina l'obbligo, per il solo farmacista, di fornire il medicinale prescritto che abbia il prezzo più basso, qualora sulla ricetta non risulti apposta del medico la clausola della non sostituibilità.

Vista la sentenza del Consiglio di Stato, Sez. Terza, n. 4394/2014 e la successiva giurisprudenza conforme, secondo cui la previsione normativa di cui all'art. 7, comma 1, del decreto-legge 18 settembre 2001, n. 347 deve essere interpretata nel senso che, "ai fini del rimborso della spesa farmaceutica, rileva di per sé soltanto la copertura data dal brevetto sul principio attivo, restando del tutto indifferente che il medicinale sia protetto da altro brevetto di processo, atteso che detta impostazione non viola la tutela brevettuale, che non è toccata dalle disposizioni relative al rimborso della spesa farmaceutica e che consiste nel poter produrre e commercializzare in esclusiva il medicinale, ma rappresenta invece una insindacabile scelta di politica legislativa che rimane legata alle esigenze di contenimento della spesa pubblica e non intacca la tutela costituzionale della salute, ma diviene solo uno strumento per incentivare l'uso appropriato dei farmaci.

Vista la sentenza del Consiglio di Stato, Sez. Terza, n. 5503/2015, che, con riferimento all'interpretazione del suddetto articolo 7, ha affermato che "i caratteri indicati dalla predetta norma come necessari ai fini dell'inserimento del medicinale che li possiede nella lista di trasparenza devono essere intesi come significativi del possesso della stessa efficacia terapeutica e che tale regola può essere derogata solo nel caso in cui il principio attivo sia tutelato da un brevetto di prodotto".

Considerato che con la sentenza 17 maggio 2018, n. 2964, il consiglio di Stato, Sez. terza, ha annullato i provvedimenti con i quali AIFA ha inserito all'interno della lista di trasparenza dei medicinali equivalenti l'associazione fissa tra i principi attivi perindopril e amlodipina ed ha fatto "salve le ulteriori rivalutazioni dell'AIFA", nonché "gli ulteriori provvedimenti dell'AIFA".

Considerato che con la sentenza 24 maggio 2018, n. 3129, il Consiglio di Stato, Sez. Terza, ha altresì annullato i provvedimenti con i quali AIFA ha inserito all'interno della lista di trasparenza dei medicinali equivalenti l'associazione fissa tra i principi attivi nebivololo e idroclorotiazide ribadendo che ai fini della valutazione di equivalenza per gli effetti dell'inclusione dei farmaci nella lista di trasparenza, si rende necessaria, onde consentire e giustificare da un punto di vista terapeutico l'operatività del meccanismo di sostituzione del farmaco prescritto con quello dispensato, una apposita verifica in ordine alla comune efficacia terapeutica degli stessi, cui è appunto strumentale il rapporto di diretta e reciproca bioequivalenza tra le associazioni fisse di cui essi consistono".



Vista la sentenza del Consiglio di Stato, Sez. Terza, del 22 febbraio 2019, n. 1233, con cui, in particolare, si è affermato che “la determinazione di cui all’art. 7 del d.l. n. 347 relativa all’eguaglianza della composizione dei diversi farmaci, costituisce un giudizio di merito di carattere discrezionale dell’AIFA...” “si tratta di un accertamento che deve essere effettuato sulla base, ed alla stregua, di valutazioni ed analisi tecnico-scientifiche che devono essere effettuate caso per caso e che, in relazione alla sempre maggiore complessità delle strutture molecolari interessate, ben possono includere quelle “formule di equivalenza clinica o terapeutica”. Per questo è stato affermato che, ai fini dell’inserimento in Lista di Trasparenza di due medicinali, entrambi i medicinali debbano avere la stessa “efficacia terapeutica” (cfr. Cons. Stato, sez. I, 17 maggio 2018, n. 2964).

Visto il documento in materia di Governance farmaceutica presentato dal Ministero della Salute in data 10 dicembre 2018 ed in particolare li punto b) in cui “Si ricorda inoltre che sulla base della normativa relativa alla definizione del prezzo di riferimento, la rimborsabilità a carico del SSN “[...] fino alla concorrenza del prezzo più basso del corrispondente prodotto disponibile nel normale ciclo distributivo regionale [...] si applica a tutti i medicinali in commercio a prescindere se siano o meno coperti da brevetto. In tali termini è necessario che le liste predisposte e aggiornate mensilmente dall’AIFA tengano conto che l’operatività della norma sopra citata riguarda tutti i medicinali per i quali ci sono differenze di prezzo, indipendentemente dalla presenza o meno di copertura brevettuale”.

Considerato che rientra tra gli obblighi del titolare dell’AIC, ai sensi dell’articolo 34, comma 5, del decreto legislativo n. 219/2006, quello di informare l’AIFA della data di effettiva commercializzazione del medicinale nel territorio nazionale, tenendo conto delle diverse presentazioni autorizzate.

Considerato, inoltre, che l’aggiornamento della lista di trasparenza viene pubblicato mensilmente sul sito dell’Agenzia, fatti salvi tempestivi aggiornamenti che la stessa Agenzia ritiene necessari per ragioni di urgenza.

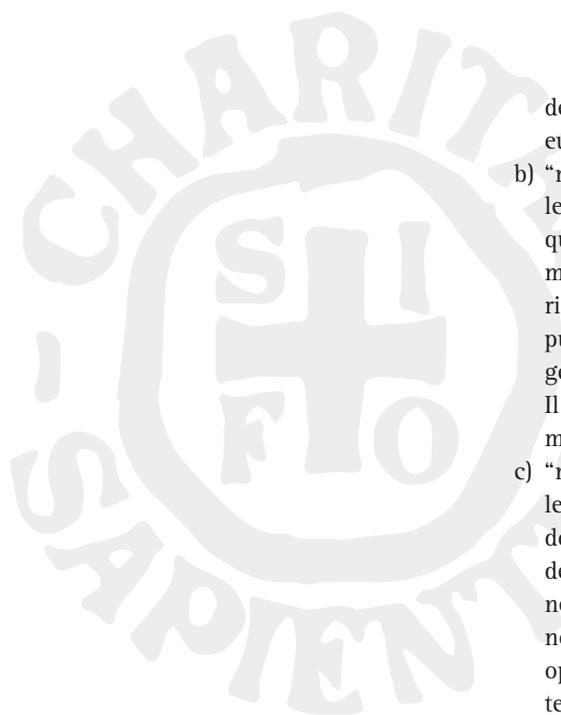
La determinazione del Direttore Generale dell’AIFA n. 166/2021 del 10 febbraio 2021, inserisce nella lista di trasparenza i medicinali di cui all’art. 7, comma 1 del decreto-legge 18 settembre 2001 n. 347, autorizzati ai sensi delle seguenti disposizioni normative:

- a) art. 8, comma 3 del decreto legislativo n. 219 del 2006 (full application);
- b) art. 10, comma 1, del decreto legislativo n. 219 del 2006 (generic application);
- c) art. 10, comma 6, del decreto legislativo n. 219 del 2006 (hybrid application);
- d) art. 11 del decreto legislativo n. 219 del 2006 (bibliographic application), nel rispettivo gruppo di farmaci aventi uguale composizione;
- e) art. 12 del decreto legislativo n. 219 del 2006 (fixed combination application), incluse le associazioni fisse c.d. di sostituzione;
- f) art. 13 del decreto legislativo n. 219 del 2006 (informed consent application).

Sono inseriti altresì i medicinali di cui all’art. 6 del Regolamento n. 726/2004/CE. La determinazione n. 166/2001 si applica a tutti i farmaci collocati in classe A, inclusi i farmaci classificati in A/PHT, per gli acquisti effettuati all’interno del canale della spesa farmaceutica convenzionata.

Ai fini della determinazione 166/2021 si intende per:

- a) “medicinale di riferimento”, ai sensi dell’articolo 10, commi 1 e 5, lettera a), del decreto legislativo n. 219 del 2006, un medicinale che è autorizzato o è stato autorizzato a norma dell’articolo 6 nel rispetto delle prescrizioni dell’articolo 8



- dello stesso decreto legislativo da almeno otto anni in Italia o nella Comunità europea;
- b) “medicinale generico”, ai sensi dell’articolo 10, comma 5, lettera b), del decreto legislativo n. 219 del 2006, un medicinale avente la stessa composizione qualitativa e quantitativa di sostanze attive e la stessa forma farmaceutica del medicinale di riferimento, nonché una bioequivalenza con il medicinale di riferimento dimostrata da studi appropriati di biodisponibilità. Il richiedente può non presentare studi di biodisponibilità se può provare che il medicinale generico soddisfa i criteri pertinenti definiti nelle appropriate linee guida. Il medicinale generico è autorizzato, ai sensi dell’articolo 10, comma 1 del medesimo decreto legislativo;
  - c) “medicinale c.d. “ibrido”, ai sensi dell’articolo 10, comma 6, del decreto legislativo n. 219 del 2006, un medicinale autorizzato sulla base di un dossier che comprende i risultati di eventuali ulteriori prove precliniche o delle sperimentazioni cliniche appropriate se detto medicinale non rientra nella definizione di medicinale generico di cui al comma 5, lettera b) o se non è possibile dimostrarne la bioequivalenza con studi di biodisponibilità oppure in caso di cambiamenti della o delle sostanze attive, delle indicazioni terapeutiche, del dosaggio, della forma farmaceutica o della via di somministrazione rispetto a quelli del medicinale di riferimento;
  - d) “associazione fissa c.d. di sostituzione”, l’associazione, in un’unica formulazione, di due o più principi attivi, le cui indicazioni terapeutiche sono unicamente riferite al trattamento di quei soggetti già stabilizzati con i singoli principi attivi assunti contemporaneamente allo stesso dosaggio dell’associazione (come definito nella linea guida “Guideline on clinical development of fixed combination medicinal products” EMA/CHMP/158268/2017);
  - e) “medicinale equivalente, i medicinali con obbligo di prescrizione medica di cui all’articolo 7, comma 1, del decreto-legge 18 settembre 2001, n. 347, convertito, con modificazioni, dalla legge 16 novembre 2001, n. 405, e successive modificazioni, e di cui all’articolo 1 dello stesso decreto-legge, ad esclusione di quelli che hanno goduto di copertura brevettuale. Con riferimento ai medicinali equivalenti, si precisa che per forma farmaceutica si fa riferimento alle vigenti classificazioni così come disciplinate dalla Farmacopea Ufficiale sia come via di somministrazione che secondo la loro forma fisica;
  - f) “copertura brevettuale” si riferisce esclusivamente alla tutela del principio attivo di un farmaco. L’esistenza di un brevetto sul principio attivo o di un certificato complementare di protezione sullo stesso, osta alla classificazione del relativo medicinale equivalente in fascia di rimborsabilità, ai sensi dell’art. 11, comma 1-bis, del D.L. 158/2014, convertito con modificazioni dalla L. 189/2012. La copertura brevettuale di un medicinale non costituisce, di per sé, ostacolo ai fini del suo inserimento in lista di trasparenza;
  - g) “prezzo di riferimento”, il prezzo più basso rimborsato dal Servizio Sanitario Nazionale tra i medicinali aventi uguale composizione dei principi attivi, nonché forma farmaceutica, via di somministrazione, modalità di rilascio, numero di unità posologiche e dosi unitarie uguali disponibili nel normale ciclo distributivo regionale sulla base di apposite direttive definite dalla regione, ai sensi dell’articolo 7, comma 1, del decreto-legge n. 347 del 2001 oppure, se inferiore, il prezzo massimo di rimborso definito ai sensi dell’articolo 11, comma g, del decreto-legge 31 maggio 2010, n. 78, convertito dalla legge 30 luglio 2010, n. 122;
  - h) “gruppo di farmaci aventi uguale composizione e prezzo di riferimento”: gruppo di farmaci aventi uguale composizione in termini di principi/o attivi/o,



forma farmaceutica, via di somministrazione, modalità di rilascio, numero di unità posologiche e dosi unitarie uguali. Il gruppo comprende anche farmaci coperti da brevetto o in possesso del certificato complementare di protezione, qualora vi sia un differenziale di prezzo. All'interno del medesimo gruppo di medicinali, il prezzo di riferimento rimborsato al farmacista dal Servizio Sanitario Nazionale coincide con il prezzo al pubblico più basso tra i medicinali disponibili nel normale ciclo distributivo regionale. Il prezzo al pubblico e il prezzo di riferimento delle confezioni inserite nei gruppi della lista di trasparenza sono indicati al netto di tutte le riduzioni di legge in vigore;

- i) **medicinale carente:** un medicinale che non è reperibile sull'intero territorio nazionale e per cui il titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio (AIC) non può temporaneamente assicurare una fornitura continua e appropriata rispetto al bisogno terapeutico dei pazienti, ad esempio a causa di problemi produttivi o di incrementi imprevisti delle richieste di un determinato farmaco;
- j) **medicinale indisponibile:** medicinale non reperibile a causa di distorsioni del mercato spesso collegate alle dinamiche del circuito distributivo.