

MEDICINE & DRUGS

FOCUS ON:

EQUIVALENZA TERAPEUTICA: REVIEW NORMATIVA/
LEGALE, APPROCCI STRUTTURALI & NUOVI MODELLI
PROCEDURALI ALTERNATIVI



EQUIVALENZA TERAPEUTICA: REVIEW NORMATIVA/LEGALE, APPROCCI STRUTTURALI & NUOVI MODELLI PROCEDURALI ALTERNATIVI

AUTHORS' NAMES AND AFFILIATIONS

Elena Paola Lanati,
Direttore ATMP Forum

Dario Lidonnici,
Start up market access director MA Provider

Francesco Saverio Mennini,
Direttore Centro EEHTA del CEIS, Facoltà di Economia,
Università degli Studi di Roma "Tor Vergata Presidente SiHTA"

Paola Minghetti,
Professore ordinario nel gruppo disciplinare Farmaceutico
Tecnologico Applicativo, Dipartimento di Scienze Farmaceutiche
dell'Università degli Studi di Milano

Francesca Moccia,
Vice Segretario Generale, Cittadinanzattiva

Vincenzo Salvatore,
Focus Team Leader Healthcare and Life sciences,
BonelliErede, Professore Ordinario di Diritto dell'Unione Europea,
Università di Insubria, Varese

Francesco Scaglione,
Professore Ordinario di Farmacologia,
Università degli Studi di Milano

EQUIVALENZA TERAPEUTICA: REVIEW NORMATIVA/LEGALE, APPROCCI STRUTTURALI & NUOVI MODELLI PROCEDURALI ALTERNATIVI

INDEX

INTRODUZIONE - L'EQUIVALENZA TERAPEUTICA: NASCITA ED EVOLUZIONE.....	4
EQUIVALENZA (E APPROPRIATEZZA) TERAPEUTICA: CONTESTO NORMATIVO DI RIFERIMENTO E ORIENTAMENTO GIURISPRUDENZIALE.....	6
EQUIVALENZA TERAPEUTICA E APPROPRIATEZZA TERAPEUTICA: ALLINEAMENTI E CONTRASTI.....	16
GARE VS VALORE, VALUTAZIONI ECONOMICO-SANITARIE	17
LE ESIGENZE DEL PAZIENTE DA UNA LOGICA DI CONTENIMENTO DELLA SPESA A QUELLA DI VALORE	20
CONCLUSIONI	23

INTRODUZIONE - L'EQUIVALENZA TERAPEUTICA: NASCITA ED EVOLUZIONE

A cura di **Paola Minghetti, Elena Paola Lanati, Dario Lidonnici**

L'equivalenza terapeutica è una tematica più che mai attuale in quanto costituisce uno degli strumenti per favorire la razionalizzazione e l'ottimizzazione della spesa sanitaria all'interno di un contesto complesso caratterizzato da risorse limitate del fondo sanitario, aumento dell'aspettativa di vita, con il conseguente invecchiamento della popolazione e incremento delle malattie croniche, e la necessità di garantire un più ampio accesso alle terapie e alle cure innovative.

Alla luce della complessità crescente del contesto economico, demografico e sanitario, anche il concetto stesso di equivalenza terapeutica ha vissuto negli anni un'intensa evoluzione. Dal più elementare confronto tra farmaci di sintesi chimica *originator* e rispettivi generici al momento della scadenza brevettuale, si è infatti passati alla nozione di (bio) similarità nel caso dei medicinali biologici/biotecnologici, fino ad arrivare alla più articolata necessità di commisurare principi attivi diversi sviluppati per la medesima indicazione terapeutica anche in assenza di evidenze di confronto diretto.

In Italia il concetto di equivalenza terapeutica è stato connotato da un significato molto ampio con l'introduzione delle categorie terapeutiche omogenee (CTO) da parte della Commissione Unica del Farmaco, pubblicata in Gazzetta Ufficiale n. 155/1999¹, definite come: *"Un gruppo di farmaci (principi attivi e relative confezioni farmaceutiche) che, in rapporto all'indicazione terapeutica principale, hanno in comune il meccanismo di azione e sono caratterizzati da un'efficacia clinica ed 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 terapeuti-*

co di intensità e durata sostanzialmente simile"

CONCETTO DI EQUIVALENZA

In ambito farmaceutico, il termine "equivalenza" può assumere significati diversi e dipendere da numerosi fattori, quali il principio attivo, la forma farmaceutica, la via e la modalità di somministrazione dei medicinali considerati. Nello specifico, si possono individuare tre **tipologie di equivalenza: farmaceutica, terapeutica e nella pratica clinica.**

Quest'ultima, anche nota come equivalenza *real-world*, può essere determinata, ad esempio, confrontando un medicinale industriale pronto all'uso con un preparato estemporaneamente. Benché il farmaco somministrato sia lo stesso, le modalità di allestimento e/o di conservazione differiscono e ciò potrebbe incidere sulla qualità del medicinale e, di conseguenza, sulla sua efficacia e sicurezza. Analogamente, pensando ai casi in cui un principio attivo sia direttamente e intimamente collegato ad un *device* integrato e sviluppato specificatamente per la somministrazione/liberazione/veicolazione dello stesso, è verosimile ipotizzare che l'efficacia clinica dipenda tanto dal principio attivo quanto dal *device*, come ad esempio nel caso dei medicinali per via inalatoria, e pertanto ciò dovrebbe essere dimostrato nella pratica clinica.

Si parla di **equivalenza farmaceutica** se due prodotti contengono lo **stesso principio attivo** (nella medesima forma chimica) **nella stessa quantità e forma farmaceutica**². Da ciò non consegue necessariamente che i due medicinali siano equivalenti terapeutici; infatti, gli eccipienti o le modalità di produzione utilizzati potrebbero determinare una diversa biodisponibilità. Quindi, sono richiesti studi *ad hoc* volti a dimostrare che i prodotti siano tra loro paragonabili in termini di efficacia e sicurezza.

L'**equivalenza terapeutica** può essere stabilita sia per medicinali contenenti lo

stesso principio attivo (generici) o principi attivi essenzialmente simili (biosimilari), sia per prodotti contenenti **principi attivi diversi ma con la stessa indicazione terapeutica.**

Nel caso dei generici, l'equivalenza clinica, e di conseguenza terapeutica, è dimostrata dagli studi di bioequivalenza che sostituiscono gli studi pre-clinici e clinici e sono finalizzati a dar prova che non sussistono differenze statisticamente significative nel profilo farmacocinetico del medicinale generico rispetto all'*originator*.

L'EMA (*European Medicines Agency*) ha stabilito che due farmaci si possano ritenere 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 0,80-1,25.³ Di conseguenza, l'equivalenza terapeutica, definita in termini di efficacia e di sicurezza, viene considerata come conseguenza dell'uguaglianza del principio attivo, di bioequivalenza e biodisponibilità tra il generico e l'*originator*.

Tale assunzione è valida solo se esiste una correlazione tra le concentrazioni di principio attivo nel sangue e al sito di azione e tra quest'ultima e l'intensità dell'effetto farmacologico. Poiché ciò non è determinabile per i medicinali somministrati per via topica, l'equivalenza in tal caso deve essere dimostrata attraverso altre tipologie di studio.⁴

I medicinali generici diventano pertanto intercambiabili perché hanno lo stesso effetto clinico. Nel nostro Paese, essi sono anche sostituibili con i medicinali di riferimento da parte del farmacista.^{5,6}

Nel caso in cui il principio attivo è rappresentato da una sostanza biologica, l'equivalenza terapeutica è subordinata allo svolgimento dell'esercizio di comparabilità che consiste in studi comparativi condotti anche per gli aspetti preclinici e clinici. Secondo una recente dichiarazione da parte di EMA, i biosimilari sono in-

tercambiabili con i loro *originator*, mentre la loro sostituzione rimane ad appannaggio di ogni singolo Stato Membro.⁷

In merito alla sostituibilità automatica dei biosimilari, AIFA ha emanato un primo **Position paper** sui farmaci biosimilari nel 2013⁸ per fornire informazioni sulla definizione e sui principali criteri di caratterizzazione dei medicinali biologici e biosimilari, sulle normative regolatorie vigenti in EU e sul ruolo dei biosimilari nella sostenibilità economica del Servizio Sanitario Nazionale (SSN). In particolare, con questo documento AIFA sottolineava come i biosimilari non fossero considerati *sic et simpliciter* alla stregua dei prodotti equivalenti, escludendone quindi la vicendevole sostituibilità terapeutica automatica. Proprio perché i medicinali biologici di riferimento ed i biosimilari sono medicinali simili, ma non identici, l'AIFA ha deciso di non includere i medicinali biosimilari nelle liste di trasparenza.

Il caso più complesso concerne la determinazione dell'equivalenza terapeutica tra principi attivi diversi ma aventi la stessa indicazione terapeutica e appartenenti alla medesima classe chimica (classificazione ATC - *Anatomical Therapeutic Chemical classification system* - oltre il quarto livello). Tali medicinali possono avere un'efficacia paragonabile, ma nell'iter pre-autorizzativo non sono stati condotti studi comparativi atti a dimostrarlo.

L'equivalenza terapeutica costituisce uno degli strumenti per favorire la razionalizzazione e l'ottimizzazione della spesa sanitaria. Le Regioni, le aziende sanitarie locali e gli ospedali, acquistano medicinali equivalenti attraverso un sistema di gare pubbliche che permette alla stazione appaltante di acquistare il

prodotto al prezzo migliore. All'interno di questo contesto l'equivalenza terapeutica rappresenta un elemento chiave in quanto una sua corretta applicazione può produrre notevoli risparmi per la pubblica amministrazione senza però intaccare la qualità dei servizi ai cittadini. Proprio per questo motivo si è reso necessario nel tempo definire e normare il concetto di equivalenza terapeutica.

Prima della sua introduzione, nelle gare ad evidenza pubblica si utilizzava la classificazione ATC predisposta dall'OMS che però mal si prestava per tale impiego. Con l'obiettivo di ridurre la differenza tra i prezzi riscontrati tra i medicinali sul mercato, la **Commissione Unica del Farmaco nel 1999** introdusse il concetto di categorie terapeutiche omogenee definendole come: *"un gruppo di farmaci (principi attivi e relative confezioni farmaceutiche) che, in rapporto all'indicazione terapeutica principale, hanno in comune il meccanismo di azione e sono caratterizzati da un'efficacia clinica ed un profilo di effetti indesiderati pressoché sovrapponibile, pur potendo i singoli farmaci diversificarsi per indicazioni terapeutiche aggiuntive"*¹.

Nel 2007, l'Autorità Garante della Concorrenza e del Mercato (AGCM) attraverso una **segnalazione (AS440 del 27/12/2007)**⁹ in materia di gare pubbliche per la fornitura di specialità medicinali evidenziava come nelle gare pubbliche "a pacchetto", il raggruppamento e la distinzione dei farmaci aventi principio attivo coperto da brevetto rispetto ai farmaci *off-patent* portasse all'effetto di falsare la concorrenza. L'AGCM proponeva perciò che le stazioni appaltanti strutturassero i bandi di gara per la fornitura di farmaci includendo principi attivi diffe-

renti (brevettati e non), ma in relazione ai quali fosse riconosciuta presso la comunità scientifica la stessa funzione terapeutica, sull'assunto *"...dal confronto tra i principi attivi con le medesime proprietà terapeutiche ma coperti da brevetto si potrebbero comunque ottenere risparmi a breve termine, senza pagare i costi concorrenziali di medio periodo derivanti da un'insufficiente diffusione di farmaci generici"*⁹.

Con **art. 15, comma 11-ter del D.L. 95/2012**¹⁰ convertito in L. n. 135/2012¹¹ è stato conferito ad AIFA il compito di **valutare di volta in volta la sussistenza del requisito dell'equivalenza terapeutica**, al fine di garantire un'uniformità dei livelli di assistenza sul territorio nazionale: *"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"*¹¹.

Tramite diverse determine successive, AIFA ha adottato le linee guida sulla procedura di applicazione dell'articolo 15, comma 11-ter, definendo i criteri da utilizzare per stabilire l'equivalenza terapeutica ai fini dell'acquisto dei farmaci in concorrenza e regolando la procedura da seguire per la sottomissione delle richieste di valutazione dell'equivalenza terapeutica.

Attraverso un'analisi della normativa attualmente in vigore, **con questa pubblicazione si vuole approfondire la tematica dell'equivalenza terapeutica tra medicinali a base di principi attivi diversi e valutare un'eventuale applicazione dei concetti di intercambiabilità e/o sostituibilità.**

Equivalenza farmaceutica	Equivalenza terapeutica		Equivalenza real world
Due medicinali che hanno stesso/a: • principio attivo • quantità di principio attivo • forma farmaceutica	MEDICINALI GENERICI	Studi di bioequivalenza	Medicinali che differiscono modalità di conservazione, allestimento o somministrazione
	MEDICINALI BIOSIMILARI	Esercizio di comparabilità	
	MEDICINALI CON PRINCIPI ATTIVI DIVERSI	?	

EQUIVALENZA (E APPROPRIATEZZA) TERAPEUTICA: CONTESTO NORMATIVO DI RIFERIMENTO E ORIENTAMENTO GIURISPRUDENZIALE

A cura di **Vincenzo Salvatore,**
Elena Paola Lanati, Dario Lidonnici

IL CONTESTO NORMATIVO ITALIANO

La ricerca di disposizioni normative che contengano un esplicito riferimento alla locuzione “equivalenza terapeutica” porta ad individuare, quale prima e principale fonte, l’articolo 15, comma 11-ter del Decreto legge 6 luglio 2012, n. 95⁹, il quale recita: “*Nell’adozione di 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*”.¹⁰

Detta norma, senza fornire alcuna precisazione su cosa debba intendersi per “equivalenza terapeutica”, attribuisce all’AIFA la competenza a valutare l’equivalenza terapeutica fra farmaci e ad adottare linee guida ai fini di orientare le decisioni regionali.

DETERMINA 204/2014 E ART 15 LEGGE 135/2012

Con la determina 204/2014,¹² AIFA ha cercato di colmare le carenze regolatorie nell’ambito dell’equivalenza terapeutica tra medicinali, adottando le “*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 con invarianza dei servizi ai cittadini nonché misure di rafforzamento patrimoniale delle imprese del settore bancario), convertito con modificazioni in legge 7 agosto 2012, n. 135*”.¹⁰

Con questa legge si vanno a definire infatti sia l’iter operativo da seguire nelle gare pubbliche che le responsabilità degli interlocutori. La direttiva specifica come nell’indire una gara pub-

blica di aggiudicazione in equivalenza per medicinali a principio attivo diverso (a lotti complessi), sia necessario ottenere una preventiva autorizzazione da AIFA che valuti quali farmaci siano tra loro equivalenti e possano pertanto essere inclusi nelle gare d’appalto competitive. La Commissione Tecnico Scientifica (CTS) successivamente esprime le proprie valutazioni entro 90 giorni dalla richiesta del quesito e il parere del Direttore AIFA viene rilasciato entro un massimo di 150 giorni dalla presentazione della richiesta completa. Importante sottolineare che AIFA non rilascia spontaneamente valutazioni di equivalenza terapeutica ma solo su richiesta specifica da parte di un organismo locale del SSN (ASL o Area Vasta o Regione).

Per i farmaci contenenti lo stesso principio attivo di sintesi invece, le Regioni non necessitano del parere preventivo di AIFA. Nelle gare si ricorre a un unico lotto e si mettono a concorrenza tutti i prodotti presenti sul mercato grazie alle liste di trasparenza per le comuni indicazioni terapeutiche (elenco aggiornato ogni mese, di tutti i farmaci a brevetto scaduto tra loro equivalenti in cui sono riportati: il nome commerciale, il principio attivo del farmaco, l’unità posologica, il prezzo, il prezzo di riferimento e la differenza). Nei casi (rari) in cui vi siano indicazioni diverse per medicinali contenenti lo stesso principio attivo, queste sono escluse dalla gara.

Restano esclusi dall’ambito di applicazione dell’art. 15, comma 11 ter, i farmaci *originatori* e i rispettivi equivalenti ex art. 1-bis del decreto-legge 27 maggio 2005, n. 87,¹³ convertito con modificazioni nella legge 26 luglio 2005, n. 149,¹⁴ nonché i farmaci biologici di riferimento, inclusi i biotecnologici, e i corrispondenti biosimilari.

Dalla direttiva si evince come la discriminante riguardi solo principi attivi

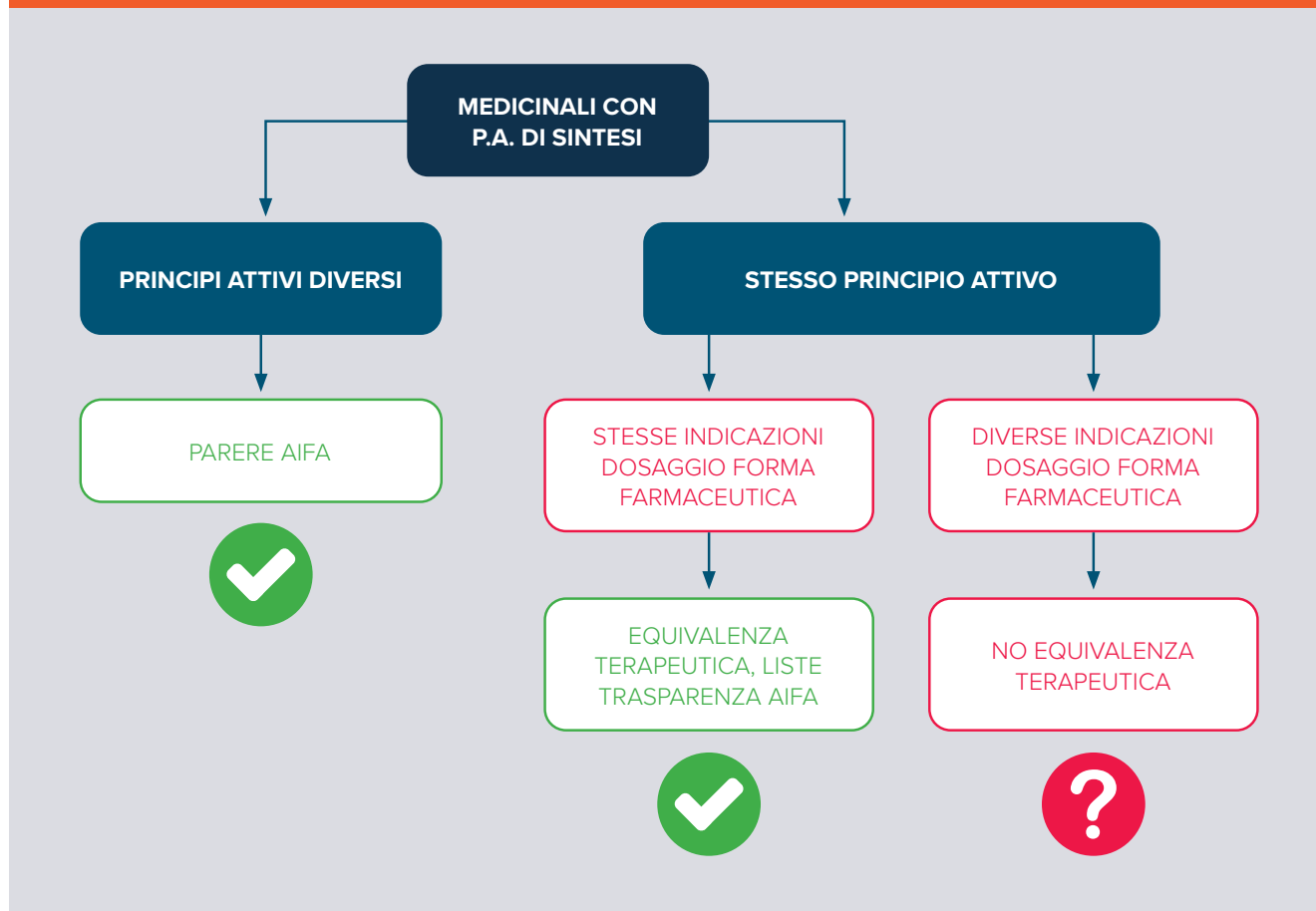
uguali o differenti mentre non vengono menzionati: indicazioni, dosaggio, formulazione, via di somministrazione.

PRIMO POSITION PAPER AIFA 2013 E SECONDO CONCEPT PAPER AIFA 2016

In merito alla sostituibilità automatica dei biosimilari, la legislazione europea ha affidato alle Autorità nazionali competenti dei singoli stati membri autonomia decisionale e legislativa. In Italia, AIFA ha emanato un primo *position paper* sui farmaci biosimilari nel 2013,⁸ seguito dalla pubblicazione del secondo *concept paper* del 2016¹⁵ “*per fornire agli operatori sanitari e ai cittadini, informazioni sulla definizione e sui principali criteri di caratterizzazione dei medicinali biologici e biosimilari, sulle normative regolatorie vigenti in EU e sul ruolo dei biosimilari nella sostenibilità economica del servizio sanitario nazionale (SSN)*”, in considerazione dell’importanza che i medicinali biologici e biosimilari rivestono per il trattamento di numerose patologie.

Nel primo *position paper* AIFA escludeva per medicinali biologici e biosimilari “*la vicendevole sostituibilità terapeutica automatica*” e specificava che i medicinali biosimilari non sarebbero stati inseriti nelle liste di trasparenza che consentono la sostituibilità automatica tra prodotti equivalenti poiché “*i medicinali biologici di riferimento ed i biosimilari sono medicinali simili, ma non identici*”. Di conseguenza, la scelta di trattamento con un farmaco biologico di riferimento o con un biosimilare rimaneva una decisione clinica affidata al medico specialista prescrittore. AIFA afferma inoltre nel documento che “*i biosimilari non solo costituiscono un’opzione terapeutica a disposizione dei curanti, ma sono da preferire, qualora costituiscano un vantaggio economico, in particolare per il trattamento dei soggetti naïve*”.⁸

⁹Convertito, con modificazioni nella legge 7 agosto 2012, n. 135 “Conversione in legge, con modificazioni, del decreto-legge 6 luglio 2012, n. 95, recante disposizioni urgenti per la revisione della spesa pubblica con invarianza dei servizi ai cittadini”.

FIGURA 1 • ITER DI DETERMINAZIONE DELLE EQUIVALENZE DA PARTE DI AIFA

Il secondo *concept paper* AIFA del 2016 vuole chiarire la posizione preliminare dell'Agenzia sui principali criteri di caratterizzazione dei medicinali biologici e biosimilari. Sull'inquadramento delle normative regolatorie vigenti in EU in merito ai medicinali biosimilari e sul ruolo dei biosimilari nella sostenibilità economica del SSN. Secondo il documento:

- "i medicinali biologici e biosimilari non possono essere considerati *sic et simpliciter* alla stregua dei prodotti equivalenti, escludendone quindi la sostituibilità automatica;
- la scelta di trattamento con un farmaco biologico di riferimento o con un biosimilare rimane una decisione clinica affidata al medico prescrittore;
- i biosimilari costituiscono un'opzione terapeutica il cui rapporto rischio-beneficio è il medesimo di quello dei corrispondenti originatori di riferimento, come dimostrato dal processo regolatorio di autorizzazione. Tale conside-

razione vale anche per i pazienti già in cura, nei quali l'opportunità di sostituzione resta affidata al giudizio clinico;

- in considerazione del fatto che il processo di valutazione della biosimilarità è condotto dall'EMA e dalle Autorità regolatorie nazionali, al massimo livello di conoscenze scientifiche e sulla base di tutte le evidenze disponibili, non sono necessarie ulteriori valutazioni comparative effettuate a livello regionale o locale".¹⁵

DETERMINA 458/2016

Con la determina n. 458/2016,¹⁶ AIFA andò a definire la procedura da seguire per sottoporre la richiesta di parere e a chiarire alle Regioni quali fossero i requisiti che i medicinali contenenti principi attivi diversi dovessero possedere per poter essere ammessi alla valutazione di equivalenza terapeutica fra due o più farmaci. Al fine di garantire la massi-

ma trasparenza nella procedura valutativa, in assenza di indicazioni da parte dell'art. 15, comma 11-ter, AIFA ha formalizzato i criteri utilizzati dalla CTS per stabilire l'equivalenza terapeutica ai fini dell'acquisto dei farmaci in concorrenza.

AIFA definisce in determina la valutazione dell'equivalenza terapeutica, "un metodo attraverso cui è possibile confrontare 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.

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. Si esclude che per farmaci con lo stesso principio attivo, sia di origine chimica che biologica, siano necessarie ulteriori valutazioni circa l'equivalenza terapeutica e dunque la valutazione da parte di AIFA riguarda solo farmaci contenenti differenti principi attivi".¹⁶

L'utilizzo delle equivalenze terapeutiche permette l'acquisto centralizzato di farmaci attraverso gare in concorrenza ed è particolarmente rilevante per farmaci utilizzati direttamente in ospedale o forniti ai cittadini attraverso l'erogazione diretta. L'obiettivo è quello di facilitare l'accesso a terapie di pari efficacia e sicurezza, alla luce delle conoscenze scientifiche, ad un prezzo determinato dalla competizione, garantendo comunque la libertà prescrittiva del singolo medico.

Vengono 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 importanti.

PROCEDIMENTO DI RILASCIO DEL PARERE DI EQUIVALENZA

La richiesta di valutazione di equivalenza terapeutica, secondo determina, può essere sottoposta dalle Regioni e dagli Enti strumentali ad esse riferibili. A supporto della domanda è necessario presentare una relazione, approvata da parte di un gruppo di lavoro multidisciplinare, che definisca l'indicazione e/o le indicazioni d'uso prevalente, identifici 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.) e definisca la quota del fabbisogno che sarà oggetto della gara in equivalenza

(non potrà in ogni caso superare l'80% del totale per tutelare eventuali sottopopolazioni di pazienti che necessitino di uno specifico principio attivo tra quelli previsti nella gara di equivalenza).

Il CTS valuta le richieste entro 90 giorni sulla base di una relazione documentata applicando il metodo dell'equivalenza terapeutica e pubblica un parere preliminare sul sito di AIFA, per consentire alle Aziende Farmaceutiche interessate di sottoporre entro 30 giorni eventuali studi non considerati in fase di istruttoria (purché rientranti tra quelli ritenuti accettabili per la valutazione), e che, a loro giudizio, possano modificare la conclusione di equivalenza terapeutica. Finalizzato il parere conclusivo, il direttore generale AIFA procede alla pubblicazione sul sito AIFA entro 30 giorni dalla conclusione della procedura.

Tale parere potrà essere riutilizzato da altre strutture abilitate all'acquisto che vogliano indire gare analoghe e integrato nella relazione del gruppo di lavoro locale.

La determina chiarisce anche quali prove di efficacia/sicurezza siano considerate accettabili per la valutazione e stabilisce la responsabilità del CTS nella valutazione della robustezza delle prove. 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 (*European public assessment reports*). 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 determina 458/2016 è stata successivamente revocata da AIFA ristabilendo la procedura della determina precedente per consentire continuità dell'azione amministrativa.

LEGGE FINANZIARIA 2017

Con l'intento di andare a colmare il vuoto normativo attorno a interrogativi in

merito ai farmaci biosimilari, la Legge Finanziaria 2017¹⁷ interviene all'art. 59 comma 11, Disposizioni sull'acquisto dei farmaci biosimilari, aggiungendo il comma 11-quater all'art. 15 del D.L. n. 95/2012 (Legge n. 135/2012).

In particolare, il comma 11-quater riporta: *"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 predispongono un lotto unico per la costituzione del quale si devono considerare lo specifico principio attivo (ATC di V livello), i medesimi dosaggio e via di somministrazione;*
- 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 com-*

plementare 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".¹⁷

Relativamente a tali farmaci il legislatore ha posto il divieto di porre nello stesso lotto di gara principi attivi differenti, anche se aventi le stesse caratteristiche terapeutiche. Questo ha in parte svuotato l'incidenza dell'art. 15, comma 11 ter del D.L. 95/2012 che a questo punto deve ritenersi riferito soltanto ai farmaci di origine chimica.

SECONDO POSITION PAPER AIFA 2018

Il secondo *position paper* AIFA del 2018,¹⁸ che sostituisce quello del 2013, va a definire i principali criteri di caratterizzazione dei medicinali biologici e dei biosimilari, chiarificando il quadro regolatorio e precisando il ruolo dei biosimilari nel contesto italiano soprattutto in termini di sostenibilità economica del SSN. In particolare, definisce:

- L'estrapolazione delle indicazioni dall'*originator* al biosimilare, "riconosciuta" da EMA, ma non automatica;
- I biosimilari intercambiabili con i corrispondenti *originator* ma allo stesso tempo chiarisce che i medicinali biologici e biosimilari non possono essere considerati *sic et simpliciter* alla stregua dei prodotti generici o equivalenti e perciò sostituibili dal farmacista senza consultare il medico prescrittore;
- La centralità del ruolo del medico pre-

scrittore;

- La possibilità che AIFA si riservi di valutare caso per caso l'applicabilità dei principi generali enunciati.¹⁹

DETERMINA 818/2018

Con la determina n. 818 del 2018,¹⁹ che sostituisce la n. 204/2014, AIFA ha definito nuovamente i criteri da utilizzare per stabilire l'equivalenza terapeutica ai fini dell'acquisto dei farmaci in concorrenza, ripristinando in qualche modo la direttiva n. 458/2016 precedentemente revocata.

Il documento regola la procedura da seguire per la sottomissione delle richieste di valutazione dell'equivalenza terapeutica tra principi attivi che rivestono particolare rilevanza per la tutela della salute, e fornisce alle Regioni informazioni e indicazioni circa i requisiti che i medicinali contenenti principi attivi diversi devono possedere per poter essere ammessi alla valutazione di equivalenza terapeutica. La determina include inoltre i criteri da applicare per la valutazione da parte di AIFA delle richieste di equivalenza terapeutica fra due o più farmaci.

AIFA specifica che l'obiettivo dell'utilizzo delle equivalenze terapeutiche è quello di consentire acquisti centralizzati di farmaci attraverso gare in concorrenza e di facilitare l'accesso a terapie di pari efficacia e sicurezza, alla luce delle conoscenze scientifiche, ad un prezzo determinato dalla competizione; definisce la sua rilevanza per farmaci utilizzati direttamente in ospedale o forniti ai cittadini attraverso l'erogazione diretta e garantisce la libertà prescrittiva del singolo medico.

I requisiti per l'identificazione dei farmaci valutabili secondo il metodo dell'equivalenza terapeutica sono contenuti nella Determina 458/2016,¹⁶ sopra riportati, così come il procedimento di rilascio del parere di equivalenza.

Resta responsabilità delle Regioni e degli enti strumentali ad essi riferiti richiedere la valutazione dell'equivalenza terapeutica, che non verrà attuata da AIFA spontaneamente.

Se la competenza della valutazione dell'equivalenza terapeutica tra farmaci

con principi attivi diversi posti in concorrenza è di responsabilità di AIFA, viene però altresì premesso come la possibilità di fornire raccomandazioni di appropriatezza terapeutica e prescrittiva non venga intaccata dal richiamato articolo 15, comma 11-ter, del decreto-legge 6 luglio 2012, n. 95¹⁰, e rimanga prerogativa delle Regioni o loro delegati, in qualità di responsabili dei livelli assistenziali.

Con l'entrata in vigore della legge 232/2016²⁰ la determina non si applica ai farmaci biologici, inclusi i biotecnologici ed i corrispondenti biosimilari basati su principi attivi differenti per i quali al fine di razionalizzarne la spesa di acquisto si applicano le disposizioni del comma 11-quarter del art. 15 legge 135/2012.¹¹

Tale precisazione coincide con l'interpretazione dell'Agenzia europea per i medicinali, laddove si precisa che: "*A similar biological medicinal product and its reference medicinal product are expected to have the same safety and efficacy profile and are generally used to treat the same conditions*".²¹

Come correttamente evidenziato dall'EMA, occorre tuttavia distinguere il concetto di biosimilarità, che si riferisce al criterio mediante il quale farmaci biologici, aventi una struttura pressoché identica, possano considerarsi, tra loro, sovrapponibili per quanto concerne l'efficacia e la sicurezza, da quello di bioequivalenza, presupponendo quest'ultimo che i farmaci oggetto di comparazione contengano il medesimo principio attivo ("*Two medicinal products containing the same active substance are considered bioequivalent if they are pharmaceutically equivalent or pharmaceutical alternatives and their bioavailabilities (rate and extent) after administration in the same molar dose lie within acceptable predefined limits*").³

La distinzione ora tracciata è tanto più importante in quanto i termini biosimilarità e bioequivalenza non vanno confusi, come osservato dall'avvocato generale Ruiz-Jarabo nelle conclusioni rassegnate nella causa C-368/96, laddove precisa che: "*La prova della bioequivalenza costituisce generalmente il modo migliore per accertare l'equivalenza terapeutica tra due medicinali*

che presentino gli stessi principi attivi e la stessa forma farmaceutica, poiché gli eccipienti e il metodo di elaborazione possono incidere sugli effetti terapeutici”²².

LA PROSPETTIVA EUROPEA: “THERAPEUTIC EQUIVALENCE”

La disciplina sul processo di valutazione di “equivalenza terapeutica” (*therapeutic equivalence*) non è armonizzata né trova riscontro in alcuna delle fonti primarie del diritto dell’Unione europea.

Tuttavia il tema dell’equivalenza terapeutica è stato affrontato sin dal 2001 dall’EMA che, in una nota in materia di biodisponibilità e bioequivalenza,²³ definisce il termine “*therapeutic equivalence*” come segue: “*A medicinal product is therapeutically equivalent with another product if it contains the same active substance or therapeutic moiety and, clinically, shows the same efficacy and safety as that product, whose efficacy and safety has been established*”.

Sono state poi adottate linee guida aventi ad oggetto le modalità di valutazione dell’equivalenza terapeutica per alcuni medicinali specifici² che precisano quanto segue: “*In order to demonstrate therapeutic equivalence clinical trials are in principle necessary [...]*”.

LA VALUTAZIONE DI EQUIVALENZA TERAPEUTICA DA PARTE DELL’AIFA

La valutazione di equivalenza terapeutica, come abbiamo visto, ha un carattere ibrido: ai fini della valutazione AIFA considera non solo parametri esclusivamente scientifici ma altresì esigenze di contenimento della spesa pubblica, ed in particolare della spesa farmaceutica.

L’adozione di un criterio di valutazione ibrido *a priori*, non è privo di conseguenze. Esso ha infatti generato un cospicuo contenzioso amministrativo in materia di: (i) procedure di gara aventi ad oggetto l’approvvigionamento di medicinali, e (ii)

libertà e appropriatezza prescrittiva.

In particolare, nel contesto della determina 818 del 2018: (i) si demanda il giudizio tecnico-scientifico *strictu sensu* al CTS attribuendogli il compito di redigere un parere preliminare, e (ii) si enuncia, tra le finalità perseguite dalle linee guida AIFA, quella di “[...] consentire acquisti centralizzati di farmaci attraverso gare di concorrenza”¹⁹.

È allora evidente che AIFA non sia meramente l’autorità garante della corretta validazione scientifica di equivalenza terapeutica, ma che le sue competenze si diversifichino nel bilanciamento - *inter alia* - dei seguenti principi/interessi: (i) il principio di buon andamento della pubblica amministrazione nella misura in cui si sostanzia nel contenimento della spesa pubblica, e (ii) la tutela della libertà di iniziativa economica (che può esplicarsi sia nella tutela della concorrenza sia nella promozione dell’innovazione e della ricerca).

Va rilevato al riguardo come l’ibridismo consistente nell’esigenza di contemperare interessi ritenuti altrettanto meritevoli di tutela abbia alimentato un ricco contenzioso davanti agli organi giurisdizionali amministrativi.

Fra le numerose sentenze, si ritengono di particolare rilievo le motivazioni articolate nelle seguenti pronunce:

“Anche la valutazione dei prezzi dei prodotti, già fissati dall’A.I.F.A. nella misura massima, è suscettibile di essere considerata nel parere di equivalenza terapeutica poiché involge direttamente i profili della posologia e dei tempi di somministrazione dei medesimi” (T.A.R. Piemonte, Sez. I, n. 25, 5/01/2019);

“[...] le specifiche modalità di somministrazione, e le altre caratteristiche di pregio possono assumere una specifica rilevanza nell’ambito del procedimento attraverso il quale l’azienda farmaceutica contratta con l’Agenzia Italiana per il Farmaco (AIFA) il prezzo di mercato di quel determinato medicinale [...], ma non

possono condizionare le procedure di gara per l’acquisto di farmaci sino al punto da obbligare le stazioni appaltanti ad innalzare lo standard delle proprie esigenze ed il correlativo prezzo a base di gara” (Consiglio di Stato, Sez. III, n. 4863, 10/07/2019, pronunciatosi in appello sulla precedente sentenza);

“evidente che all’interno della descritta cornice istruttoria il concreto giudizio di sovrapponibilità è rimesso alle valutazioni discrezionali dell’AIFA che dovrà darne conto attraverso l’esplicitazione delle ragioni che lo fondano e che, a loro volta, dovranno essere obiettivamente riscontrabili alla stregua dei dati evincibili dalla letteratura scientifica e, dunque, sulla scorta degli studi disponibili, che sono gli studi registrativi e quelli successivi sì da poter essere apprezzate come valutazioni “documentate” e “motivate”” (Consiglio di Stato, Sez. III, n. 3185, 20/04/2021).

E dunque è possibile anticipare, quale prima conclusione, che la Determina AIFA 818¹⁹ si espone alla censura di omettere di fornire criteri o orientamenti che consentano di comprendere ed apprezzare come AIFA compia il bilanciamento dei principi e interessi in gioco.

L’esercizio della discrezionalità tecnica attribuita ad un ente di valutazione non può infatti prescindere dalla predefinizione dei criteri adottati ed applicati in sede di valutazione e ciò al fine non solo di sottrarsi a censure di legittimità ma altresì in ossequio al principio di trasparenza cui deve conformarsi l’azione amministrativa.

L’ANOMALIA DEL CASO ITALIANO

È chiaro dunque che la disciplina italiana in materia di equivalenza terapeutica configuri, almeno per gli aspetti evidenziati, una palese anomalia, in particolare per quanto concerne le modalità di bilanciamento dei principi di tutela della salute e del buon andamento dell’amministrazione pubblica (nella forma, giova ricordare, del contenimento della spesa pubblica).

Si rinvia pertanto a: (i) EMA, Note for guidance on the clinical requirements for locally applied, locally acting products containing known constituents, (1 novembre 1995)²⁴, e (ii) EMA, Guideline on equivalence studies for the demonstration of therapeutic equivalence for locally applied, locally acting products in the gastrointestinal tract, (18 ottobre 2018).²⁵

Ciò assume particolare rilevanza laddove si consideri l'assoluta infungibilità ed impermeabilità delle valutazioni di equivalenza terapeutica rientranti nell'ambito della competenza esclusiva attribuita all'AIFA⁴.

È infatti l'insostituibilità della valutazione scientifica di AIFA combinata con l'attribuzione alla medesima della decisione discrezionale in merito all'equivalenza dei farmaci a determinare il conflitto di principi in parola.⁵

Conflitto auto-evidente e comprensibile laddove trovi origine in procedure ad evidenza pubblica ma che è più difficilmente giustificabile nella valutazione differente, e ad essa logicamente e cronologicamente precedente, di equivalenza terapeutica effettuata sulla base di criteri non definiti e non noti.

A tal proposito merita menzione un ulteriore passaggio della recente sentenza del Consiglio di Stato, Sez. III, n. 3185, 20/04/2021 laddove si afferma che:

"[...] la definizione di equivalenza terapeutica non corrisponde ad un'equazione unica e immutabile, replicabile nello stesso modo e in via durevole per qualsiasi gruppo di principi attivi, rivelandosi, piuttosto, una valutazione che va necessariamente modulata ed adattata a seconda delle combinazioni dei principi attivi presi in esame oltre che aggiornata nel tempo tenendo conto delle nuove evidenze scientifiche disponibili".

E ancora: *"[...] in assenza di vincoli rinvenienti dalla disciplina di settore, i parametri di scrutinio dell'azione amministrativa restano quelli di logicità e ragionevolezza [...]"*.

Tale asserzione, che pure deve essere calata nel contesto della individuazione

di lotti nell'ambito di procedure di gara per l'approvvigionamento medicinali, rappresenta una corretta fotografia dello stato dell'arte ma, si aggiunge, dovrebbe rappresentare una linea di tendenza nel processo di equivalenza terapeutica.

Una valutazione ancorata a criteri di natura strettamente scientifica permetterebbe di ridurre il rischio di arbitrio nel processo di valutazione esperito da AIFA, determinando conseguentemente l'auspicabile deflazione del contenzioso in materia.

E così pure non sarebbe necessaria alcuna integrazione di natura legislativa dei criteri adottati da AIFA nell'esercizio dell'azione amministrativa, in quanto la discrezionalità tecnica sarebbe ridotta al mero accertamento dei parametri scientifici predefiniti e conosciuti.

POSSIBILI AMBITI DI INTERVENTO A TUTELA DELL'INNOVAZIONE

In conclusione, l'adozione di parametri esclusivamente scientifici nella valutazione di equivalenza terapeutica è supportata, oltre che da ragioni meramente pratiche (il contemperamento dell'esercizio della discrezionalità tecnica e la deflazione del contenzioso amministrativo), dall'analisi rigorosa dei principi costituzionali e delle disposizioni adottate dall'Unione europea.

Tra questi preme ricordare il principio di trasparenza, che in materia di farmaci trova la sua principale fonte normativa nella Direttiva 89/105/CEE²⁶ (la "Direttiva sulla Trasparenza") sulle misure che regolano la fissazione dei prezzi dei medicinali per uso umano.

Se infatti la Direttiva sulla Trasparenza non trova immediata considerazione nella Determina AIFA 818,¹⁹ è altrettanto vero

che essa enuncia principi (e tendenze) che si estrinsecano nella definizione di schemi di negoziazione dei prezzi dei farmaci e che vedono coinvolti nel processo amministrativo i titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio dei farmaci.⁸

Nella valutazione dell'equivalenza terapeutica sarebbe poi opportuno un coinvolgimento dei titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio (come avviene nel Regno Unito dove si configura una responsabilità dell'*applicant* nella dimostrazione di equivalenza terapeutica), accordare una maggior tutela all'innovazione tecnologica nel rispetto dei principi enunciati sia in ambito europeo (articolo 118, paragrafo 1 del TFUE) sia a livello nazionale (articolo 41 della Costituzione), nonché garantire l'effettivo esercizio della valutazione dell'appropriatezza terapeutica da parte del professionista sanitario ai fini di una miglior tutela del diritto alla salute come sancito dall'art. 32 della Costituzione.

L'evoluzione di un concetto complesso come quello dell'equivalenza terapeutica nelle gare pubbliche e la non esaustività della normativa in materia ha portato a diversi ricorsi da parte di aziende farmaceutiche e sanitarie e a sentenze date dall'interpretazione della giustizia ordinaria, che hanno contribuito anch'esse all'evoluzione e all'allineamento del concetto di equivalenza terapeutica stessa.

IL CASO SUTENT-VOTRIENT

La Regione Toscana richiese il 18 febbraio del 2020 una valutazione di equivalenza terapeutica per i medicinali contenenti principi attivi differenti Sutent (commercializzato dalla Pfizer) e Votrient (commercializzato da Novartis)²⁷. AIFA espresse un parere positivo confermando l'equiva-

⁴Si consideri, a tal proposito, la sentenza del Consiglio di Stato, Sez. III, n. 2821, 11/05/2018: "è di tutta evidenza come la mancanza della previa valutazione AIFA di equivalenza non possa essere sopperita da articoli scientifici e/o da schede contenute nel sito internet [...]".

⁵TAR Lazio, Sez. III quater, n. 6419, 01/06/2016: "rientra nella discrezionalità tecnica dell'Agenzia del farmaco decidere di dettare o meno criteri aprioristici per l'individuazione di farmaci che possano essere ritenuti terapeutamente equipollenti, pur avendo principi attivi differenti".

⁸È nota la sentenza della Corte di Giustizia dell'Unione Europea C62/09: "Di conseguenza, anche se la direttiva 89/105 è pervasa dall'idea della minima ingerenza nell'organizzazione da parte degli Stati membri delle loro politiche interne in materia di previdenza sociale (sentenza 20 gennaio 2005, causa C245/03, Merck, Sharp & Dohme, Racc. pag. I637, punto 27), le autorità nazionali responsabili della sanità pubblica che adottano un regime di incentivi finanziari alla prescrizione di medicinali specificamente designati sono tenute, segnatamente, a rendere pubblico un regime siffatto, nonché a mettere a disposizione dei professionisti del settore sanitario e dell'industria farmaceutica gli accertamenti relativi all'equivalenza terapeutica tra i principi attivi disponibili appartenenti alla classe terapeutica oggetto di detto regime".

lenza terapeutica tra i due farmaci sulla base dello studio di non inferiorità e del posizionamento secondo le linee guida AIOM 2019, specificando però che l'equivalenza potesse essere riconosciuta unicamente per l'indicazione nel trattamento del carcinoma renale avanzato in prima linea. Inoltre, per via della diversa tipologia di eventi avversi e di differenze di interazioni farmacologiche prevedeva una quota massima di gara del 70% del fabbisogno.

Pfizer impugnò il parere dell'AIFA contestando sia la determina 818/2018⁹ in quanto contenente criteri presenti nella determina 485/2016¹⁶ revocata dalla stessa agenzia, sia la valutazione di equivalenza sostenendo che le principali indicazioni terapeutiche dei due farmaci non sarebbero "sovrapponibili", che lo schema posologico dei due medicinali non sarebbe tale da consentire un intervento terapeutico di intensità e durata sostanzialmente sovrapponibili; infine, che lo studio (di non superiorità di uno dei due farmaci rispetto all'altro) su cui si sarebbe basata l'istruttoria AIFA presenterebbe "una serie di criticità".

Sul ricorso si è espresse il TAR Lazio che lo respinse con sentenza n. 9402/2021, considerando che *"le linee guida appartengono alla categoria degli atti amministrativi di carattere generale sindacabili nei soli limiti della palese irragionevolezza o della manifesta illogicità, (non riscontrate nel seguente caso), mentre il parere di equivalenza è risultato agli occhi del giudice di primo grado, debitamente motivato, inoltre, sempre secondo il giudice la ricorrente si sarebbe limitata ad affermare una non completa sovrapponibilità dei due farmaci"*.

Pfizer si appellò a questo punto alla sentenza del TAR Lazio ribadendo che AIFA avrebbe trascurato le differenze cliniche in termini di sicurezza sussistenti tra i due medicinali. Il Collegio di Stato ha respinto però l'appello di Pfizer, richiamando anche le sentenze CDS nn. 3185 e 3190 del 2021, affermando: *"la definizione di equivalenza terapeutica non corrisponde ad un'equazione unica e immutabile, replicabile nello stesso modo e in via durevole per qualsiasi gruppo di principi attivi, ri-*

velandosi, piuttosto, una valutazione che va necessariamente modulata ed adattata a seconda delle combinazioni dei principi attivi presi in esame oltre che aggiornata nel tempo tenendo conto delle nuove evidenze scientifiche disponibili", che *"non può, invero, essere obliato che vengono in rilievo prodotti con principio attivo diverso e che, dunque, possono avere meccanismi di azione anche diversi essendo giustappunto compito dell'AIFA verificare se la variabilità di tali profili influisce in maniera apprezzabile sulla sicurezza o sull'efficacia, distintamente per ciascuna indicazione terapeutica, nel caso in cui il prodotto di riferimento ne presenti più d'una"* e che, infine, scopo della valutazione *de qua* è porre in evidenza *"significative differenze in termini di efficacia terapeutica ovvero di sicurezza che inducano ad enucleare vantaggi clinicamente significativi per escludere l'affermata equivalenza"*.

In questo caso l'azienda ha puntato volutamente l'attenzione sulla differenza degli aspetti di sicurezza per poter evidenziare la non equivalenza, ma il consiglio di stato sottolineò come *"non ogni differenza clinica in termini di sicurezza"* è suscettibile di precludere la valutazione di equivalenza, ma solo quelle qualificabili come *"rilevanti"*, portando a ridefinire ulteriormente il paradigma di equivalenza tra prodotti diversi tra loro nell'ambito della stessa categoria terapeutica.

IL CASO DEL FATTORE VIII DI COAGULAZIONE – IL POSSESSO DEL MEDESIMO CODICE ATC DI V LIVELLO È ELEMENTO SUFFICIENTE PER IDENTIFICARE UNIVOCAMENTE IL PRINCIPIO ATTIVO ED Affermare QUINDI L'EQUIVALENZA TERAPEUTICA

La fattispecie sottoposta al vaglio di legittimità del TAR Piemonte e, successivamente, in sede di appello, al Consiglio di Stato riguarda la scelta dell'amministrazione aggiudicatrice (la Società di Committenza della Regione Piemonte – SCR S.p.A.) di mettere in competizione tutte le aziende che commercializzano farmaci contenenti diversi principi attivi biologici, in assenza del parere AIFA previsto

dall'art. 15 del D.L. n. 95 del 2012¹⁰, accordando peraltro in un unico lotto i farmaci in questione e prevedendo l'aggiudicazione secondo il criterio del prezzo più basso.

Due aziende farmaceutiche proponevano ricorso, censurando la scelta della società di committenza regionale, trovando accoglimento nella sentenza del TAR che evidenziava come solo in presenza di un preventivo e inderogabile parere di equivalenza terapeutica rilasciato dall'AIFA anche farmaci con principi attivi differenti possono essere messi in competizione.

La Società di Committenza contestava le sentenze del giudice di primo grado ritenendo che essendo i farmaci oggetto di gara classificati dalla stessa AIFA con *"medesimo ATC di V livello"*, l'equivalenza terapeutica doveva intendersi *ex lege* già accertata, non essendo quindi necessario richiedere il parere previsto dall'art. 15 del d.l. n. 95 del 2012.¹⁰

Il Consiglio di Stato, con sentenza n. 578/2020 del 24 gennaio 2020, richiamando la propria giurisprudenza (e, in particolare, Sez. III, sentenza 10 luglio 2019, n. 4863), accoglieva le argomentazioni articolate dagli appellanti, rilevando come nel caso in cui due farmaci condividano tutti i livelli dell'ATC, ivi compreso il quinto, concernente il principio attivo, possono dirsi terapeuticamente equivalenti, almeno sino a contraria prova scientifica.

E ciò nonostante l'Agenzia europea per i medicinali, nel contesto del parere richiesto dal giudice di prime cure, avesse affermato che nonostante tutti i prodotti considerati fossero fattori VIII ricombinanti, non potesse da ciò automaticamente desumersi che tutti i medicinali di questa classe contengano il medesimo principio attivo, non essendo sufficiente fare semplicemente riferimento all'identità del codice ATC che li contraddistingue.

Parere quest'ultimo considerato inconferente da parte del Consiglio di Stato perchè sorprendentemente ritenuto reso al di fuori dell'ambito delle competenze assegnate all'EMA.

IL CASO EPCLUSA – MAVIRET E L'INVERSIONE DELL'ONERE DELLA PROVA

Il CTS ha espresso parere positivo in merito alla richiesta di valutazione di equivalenza terapeutica, avanzata dalla Regione Veneto, per i medicinali Epclusa-Maviret. Essendo i pareri AIFA a carattere unificante sul territorio nazionale e riutilizzabili nelle gare successive, la regione Piemonte ha attivato successivamente una gara ad evidenza pubblica multiregionale, inserendo nel lotto complesso, in equivalenza tra loro, i farmaci a base di *glecaprevir/pibrentasvir* (MAVIRET, commercializzato dalla AbbVie) e a base di *sofosbuvir/velpatasvir* (EPCLUSA, commercializzato da Gilead Sciences). Entrambe le aziende fecero ricorso al TAR che respinse però tutte le varie controversie presentate dalle aziende. In particolare, le aziende sostenevano che AIFA adottasse *“un eccesso di potere per irragionevolezza dei criteri adottati e attivasse una inversione dell'onere procedimentale”*, imponendo l'“inversione dell'onere della prova” dell'equivalenza terapeutica tra due prodotti diversi a base di principi attivi differenti, alle aziende farmaceutiche anziché portare documentazione probante a sostegno della sua tesi.

Secondo AIFA l'assenza di documentazione di studi di superiorità, in grado di valutare se un prodotto è o non è superiore ad un altro sotto il profilo terapeutico, deponeva per una loro equivalenza stante l'indicazione assimilabile approvata e l'attribuzione di un livello classificatorio identico secondo il sistema ATC. Secondo le due aziende questo non sarebbe stato sufficiente a dimostrare la equivalenza tra i due prodotti.²⁷

Inoltre, secondo le due aziende, il regolamento AIFA avrebbe attivato una inversione dell'onere procedimentale per cui anziché ad AIFA, dovrebbe spettare alle due Aziende dimostrare che i due prodotti non sono terapeuticamente sovrapponibili e quindi terapeuticamente equivalenti, cioè dovrebbero effettuare “studi testa a testa”, ad oggi non disponibili.

I Giudici però avvalorano la tesi che l'onere della prova sulla non equivalenza terapeutica tra prodotti spetti alle aziende farmaceutiche e non ad AIFA.

La disequivalenza quindi può essere dimostrata sulla base di documentazione e studi, da sottoporre all'Agenzia, che poi è tenuta a valutare prima di effettuare la valutazione della equivalenza terapeutica su richieste delle Regioni e loro Società di committenza ai fini approvativi.

EQUIVALENZA TERAPEUTICA E PREZZO DEI FARMACI NELLE GARE D'APPALTO: EPCLUSA VS MAVIRET

Mediante determina STDG P138186 del 9/12/2019, AIFA ha espresso una valutazione positiva di equivalenza terapeutica tra due prodotti a base di una combinazione in dose fissa di due principi attivi per il trattamento dell'epatite C, Epclusa (*sofosbuvir/velpatasvir*) e Maviret (*glecaprevir/pibrentasvir*). Per verificare se l'applicazione dell'equivalenza terapeutica abbia portato a un risparmio per il SSN, sono stati confrontati i prezzi a base d'asta e, se disponibili, di offerta dei due farmaci nelle gare con lotto in esclusiva e in concorrenza, nelle uniche tre Regioni (Liguria, Piemonte e Veneto) che ad oggi hanno attuato gare d'appalto per la fornitura di farmaci antivirali ad azione diretta (DAA), ponendo in equivalenza terapeutica Epclusa e Maviret.

REGIONE LIGURIA

La Regione Liguria ha indetto una gara in equivalenza terapeutica (n. 8613523 – lotti n. 1 – [REG_AM_4055_2022_SIGNED_10109.pdf](#) ([acquistiliguria.it](#))) con accordo quadro a quote indistinte per l'affidamento della fornitura di farmaci anti epatite C. Si tratta di un lotto unico non competitivo i cui criteri di aggiudicazione prevedono che *“l'Accordo Quadro sarà concluso, a quote indistinte, con gli operatori economici risultati idonei e sarà comunque garantita la libertà per i medici di prescrivere i farmaci per i quali sarà stata presentata offerta e saranno risultati idonei.”* Per quote indi-

stinte si intende che agli operatori economici aggiudicatari verrà assegnata la stessa quota distinta con l'identico valore finale, senza nessuna competizione¹. Non risulta alcun riferimento ai criteri previsti dal codice per i lotti competitivi, prezzo più basso (Ppb) ovvero qualità/prezzo (Q/P).²⁸

L'importo complessivo dell'appalto per la fornitura relativa a 24 mesi è di € 7.361.946,60, comprensivi del c.d. quinto d'obbligo (**TABELLA 1**).

La base d'asta per Epclusa non ha subito modifiche rispetto alle gare d'appalto precedenti a lotto unico in esclusiva, il prezzo a base d'asta è sempre di € 65,4046 a compressa. Per Maviret, invece, il prezzo unitario offerto per compressa era di € 32,70059, inferiore di 0,005% (det. 0015 del 03/01/2022 – det. 1040 del 23/11/2020).

REGIONE VENETO

Con l'VIII° Appalto specifico per la fornitura di farmaci per le Aziende Sanitarie della Regione del Veneto, per l'Azienda Provinciale per i Servizi Sanitari di Trento e per il Comprensorio Sanitario di Bolzano (gara n. 8297460, det. n. 241 del 6-4-2022, <https://www.azero.veneto.it/documenti/20126/9a121c86-72e3-9451-ee7f-94b9de578679>) la Regione Veneto (Trento e Bolzano non hanno aderito alla gara in EQT) pone in equivalenza terapeutica i due principi attivi attraverso la formulazione di un lotto in concorrenza per una percentuale del 60% per i fabbisogni complessivi regionali ed una percentuale del 40% per il trattamento dei pazienti per i quali non vi poteva essere sovrapponibilità.

Conseguentemente sono stati formulati tre lotti e precisamente il lotto 17 che metteva in concorrenza i due principi attivi, il lotto 18 relativo a Epclusa ed il lotto 19 relativo a Maviret. Il disciplinare di gara prevedeva, ai sensi dell'art. 51, comma 4 e ss. del D.Lgs. 50/2016, l'associazione dei lotti 17, 18 e 19 al fine di uniformare le condizioni contrattuali relative all'acquisto dei predetti principi attivi. L'operatore economico parteci-

pante, per poter partecipare al lotto in esclusiva (Lotto 18 o 19), aveva l'obbligo di presentare un'offerta anche per il lotto in concorrenza (Lotto 17). Inoltre, nel caso di offerta da parte di un concorrente di una specialità, come identificata dal MINSAN, per più lotti di gara, nel caso di aggiudicazione di più lotti il prezzo di fornitura dovrà coincidere con il minor prezzo offerto.

La procedura è stata inizialmente sospesa a causa del ricorso al TAR di Gi-lead, per poi riaprirsi dopo essere stato respinto il 22/02/2022.

Per quanto concerne il lotto 17 entrambe le ditte hanno formulato la medesima offerta unitaria pari ad € 5.493,699122 (IVA esclusa). Come previsto dall'art. 17 del disciplinare di gara, in caso di pari merito, si è proceduto a rilancio con proposta di offerta migliorativa, al quale entrambe le ditte hanno risposto

confermando le quotazioni proposte inizialmente; conseguentemente, come previsto dal citato art.17 del disciplinare, si è proceduto a sorteggio in seduta pubblica, tra le offerte risultate prime "a pari merito" e, come da verbale agli atti del 21/03/2022, la ditta Abbvie S.r.l. è stata estratta come 1° in graduatoria **(TABELLA 2)**.

Nella deliberazione n.1827 del 26/11/2020 si era provveduto al rinnovo del I° e II° appalto per la fornitura di farmaci in fabbisogno alle Aziende Sanitarie del Veneto. In questo caso il prezzo a compressa per Epclusa e Maviret era rispettivamente di € 65,4046 e € 32,70059. Questi valori corrispondono a un prezzo per trattamento di € 5.493,99 per Epclusa e di € 5.493,69912 per Maviret.

Si riscontra perciò uno sconto di 0,29 centesimi a trattamento per Epclusa.

REGIONE PIEMONTE

Anche la Regione Piemonte a seguito della valutazione AIFA ha provveduto all'indizione di una gara d'appalto (codice procedura SCRSDAFA04CC01 - gara 04-2022) ponendo Epclusa e Maviret in equivalenza. Sono stati formulati 3 lotti, 1 in concorrenza e 2 invece relativi alle sole specialità distinte. In questo caso i trattamenti messi in equivalenza erano 2852, corrispondenti al 52% del fabbisogno regionale, mentre il restante 48% dei trattamenti è suddivisa tra Maviret (23%) ed Epclusa (26%) **(TABELLA 3)**.

Anche in questo caso, si riscontra uno sconto di 0,29 centesimi a trattamento, per Epclusa, nel lotto in equivalenza. Considerando il prezzo medio di Epclusa, ponderato per il fabbisogno, lo sconto si riduce a 0,19 centesimi.

TABELLA 1 • DESCRIZIONE LOTTO DI GARA N. 8613523

Lotto	Descrizione Lotto	Importo totale a base d'asta per 24 mesi	Unità di misura	Quantità	Base d'asta
1	Epclusa - Compresse 400 mg. + 100 mg.	€ 7.361.946,60	Trattamento (compressa)	1340	€ 5.493,99 (€ 65,4046)
1	Maviret - Compresse 100 mg. + 40 mg.	a€ 7.361.946,60	Trattamento (compressa)	1340	€ 5.493,99 (€ 32,7023)

TABELLA 2 • DESCRIZIONE LOTTI DI GARA N. 8297460

Lotto	Descrizione Lotto	Unità di misura	Prezzo offerto	% fabbisogno
17	Epclusa - Compresse 400 mg. + 100 mg./ Maviret - Compresse 100 mg. + 40 mg.	Trattamento	€ 5.493,69912	60%
18	Epclusa - Compresse 400 mg. + 100 mg	Confezione (trattamento)	€ 1.831,23304 (€ 5.493,69912)	40%
19	Maviret - Compresse 100 mg. + 40 mg.	Confezione (trattamento)	€ 2.746,85 (€ 5.493,7000)	

TABELLA 3 • LOTTI DI GARA SCRSDAFA04CC01

Lotto	Descrizione Lotto	Unità di misura	Importo offerto	Quantità	Terapie	% fabbisogno
Lotto in equivalenza	Epclusa - Compresse 400 mg. + 100 mg./ Maviret - Compresse 100 mg. + 40 mg.	Trattamento	€ 5.493,69912		2.852	52%
Lotto singolo	Epclusa - Compresse 400 mg. + 100 mg	Compresa (trattamento)	€ 65,40464 (€ 5.493,99)	118.705	1.413	26%
Lotto singolo	Maviret - Compresse 100 mg. + 40 mg.	Compresa (trattamento)	€ 32,70059 (€ 5.493,7000)	211.974	1.262	23%



EQUIVALENZA TERAPEUTICA E APPROPRIATEZZA TERAPEUTICA: ALLINEAMENTI E CONTRASTI

A cura di **Francesco Scaglione**

L'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA)¹⁹ ha pubblicato la determinazione (n. 818 del 2018) che definisce la procedura e le linee guida di valutazione dell'equivalenza terapeutica.

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

1. Essere dei principi attivi per i quali vi sia esperienza d'uso (rimborsabilità a carico del Servizio sanitario nazionale di almeno 12 mesi);
2. Presentare prove di efficacia derivanti da studi che non consentono la dimostrazione di superiorità di un farmaco rispetto all'altro oppure da studi testa a testa che non prevedono un'ipotesi di superiorità;
3. Appartenere alla stessa classificazione ATC di 4° livello;
4. Possedere indicazioni terapeutiche principali sovrapponibili (anche per sottopopolazioni *target*);
5. Utilizzare la stessa via di somministrazione;
6. Prevedere uno schema posologico che consenta di effettuare un intervento terapeutico di intensità e durata sostanzialmente sovrapponibili

È comprensibile e giustificabile che uno stato decida di pagare allo stesso prezzo farmaci che abbiano le stesse indicazioni. Pertanto i principi alla base dell'equivalenza terapeutica, definiti nella determina dell'AIFA, sono comprensibili

sul piano economico e concorrenziale. Tuttavia sul piano clinico-terapeutico, per alcune classi di farmaci, possono insorgere problemi di applicabilità in termini di appropriatezza terapeutica.

Il punto 3 dei criteri limita l'equivalenza al 4° livello ATC, cioè farmaci che appartengono allo stesso sottogruppo chimico-terapeutico. Tuttavia farmaci con lo stesso meccanismo d'azione e la stessa indicazione possono avere differenze farmacologiche che in molti casi non consentono un uso indiscriminato nella pratica clinica.

Un ottimo esempio è dato dai farmaci antidepressivi. A livello 4 troviamo gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina. A questo gruppo appartengono farmaci con la stessa indicazione e lo stesso meccanismo d'azione ma diversi in termini di farmacocinetica e metabolismo, il che comporta rischi diversi di interazioni tra farmaci. Ognuno di questi farmaci, in termini di appropriatezza terapeutica, va adattato alle condizioni del paziente.

Un altro esempio importante sono farmaci per trattare l'epatite da HCV. In questo caso il problema diventa ancora più rilevante in quanto i farmaci vengono somministrati in combinazione. Particolare attenzione va data al diverso metabolismo che i farmaci subiscono. Questo ha notevoli implicazioni in termini di interazioni tra farmaci, soprattutto in questi pazienti che hanno spesso altri trattamenti concomitanti.

Altri esempi potrebbero includere gli

antibiotici, le benzodiazepine ecc.

Nella pratica clinica quotidiana può esistere un certo numero di pazienti, non importa se piccolo o grande, per i quali può esistere la necessità di utilizzare farmaci diversi pur appartenenti alla stessa classe. Solo in questo modo la scelta terapeutica è appropriata alle caratteristiche del paziente. In tutte le definizioni di appropriatezza terapeutica si ritrova lo stesso concetto:

“Una procedura/intervento viene definita appropriata quando i benefici ad essa associata superano i rischi, con una probabilità tale da rendere la procedura stessa preferibile rispetto alle sue alternative”.

L'equivalenza terapeutica, anche se utile dal punto di vista economico, deve fare i conti con la variabilità nella pratica clinica. Il medico, che ha l'obbligo dell'appropriatezza terapeutica, deve avere la possibilità di adattare la terapia alle condizioni del paziente. Non bisogna dimenticare che **una terapia appropriata migliora le condizioni del paziente e riduce i costi generali di gestione delle malattie.**

Pertanto i criteri che stabiliscono l'equivalenza terapeutica, pur potendo avere un fine di contenimento della spesa per farmaci, devono tenere conto dell'appropriatezza terapeutica clinica, dando la possibilità al medico di utilizzare il farmaco adatto in tutti quei casi quando questo sia necessario. Limitare questa possibilità potrebbe, paradossalmente, aumentare i costi anziché ridurli.

GARE VS VALORE, VALUTAZIONI ECONOMICO-SANITARIE*

A cura di **Francesco Saverio Mennini**[§]

Il settore sanitario rappresenta, forse, uno dei settori più delicati a cui si applica la normativa in tema di appalti. Il nuovo Codice ha modificato in maniera sostanziale alcune norme, con delle ricadute sui tempi delle procedure, che sono ora ridotti, sull'individuazione dei contraenti, i quali devono possedere determinati requisiti, alle modalità di programmazione, alla centralizzazione delle committenze, alle consultazioni preliminari e, soprattutto alla definizione degli aspetti economici dei contratti.²⁹

Riflessioni attente derivano dalle disposizioni che riguardano la fase dell'aggiudicazione, tra cui, assumono rilievo i criteri di aggiudicazione dell'appalto (art. 95 e seguenti).

Più nello specifico, la nuova normativa predilige l'affidamento mediante il criterio dell'offerta economicamente più vantaggiosa (OEPV), mentre l'applicazione del criterio del minor prezzo – finora principale criterio di aggiudicazione dei contratti – risulta residuale e limitata a quanto esplicitamente determinato nel Codice stesso (importi molto bassi).

Le decisioni, si desume e si evince, dovranno quindi essere prese sulla base di una valutazione basata sull'*Health Technology Assessment* (HTA) comprensiva di valutazioni economiche (costo efficacia, minimizzazione dei costi etc...) tendenti a sottolineare il Valore di una tecnologia.

Il concetto di offerta economicamente più vantaggiosa viene rivisitato dal decreto legislativo: nato con l'art. 53 della Direttiva comunitaria del 2004 (2004/18/CEE)³⁰, questo criterio è stato spesso inteso in senso riduttivo in quanto, alle parole "economicamente più vantaggiosa" si è attribuito un significato puramente economico. Alla luce del nuovo Codice,

tale criterio diviene predominante ed implica che, nel valutare le offerte, venga prescelta quella che è la migliore soluzione anche, ma non esclusivamente, dal punto di vista economico.

Nuovamente si evince un richiamo implicito all'approccio HTA, approccio multidimensionale che garantisce la produzione di evidenze sulla base di studi completi e robusti condotti secondo una logica multi dominio e multidimensionale. L'HTA, infatti e come recentemente affermato anche a livello di Unione Europea, è un processo scientifico multidisciplinare basato sull'evidenza che consente alle autorità competenti di determinare l'efficacia relativa delle tecnologie sanitarie nuove o esistenti. L'HTA si concentra specificamente sul Valore di una tecnologia sanitaria rispetto ad altre tecnologie sanitarie nuove o esistenti, in termini di efficacia/sicurezza, ma anche di sostenibilità economico-organizzativa e di compatibilità con i valori sociali e l'assetto giuridico del territorio in cui l'HTA è svolto. **L'HTA è quindi in grado di contribuire alla promozione dell'innovazione (e non solo), che offre i migliori risultati per i pazienti e per la società nel suo insieme, ed è uno strumento importante per garantire l'appropriata applicazione ed utilizzo delle tecnologie sanitarie anche in un'ottica riferita alle gare di appalto.** Con la nuova normativa l'elemento prezzo diviene non decisivo. Innovando rispetto al passato, il costo può essere, in linea di massima, fisso ed uguale per tutti i concorrenti, in modo che questi ultimi competano solo in funzione di criteri qualitativi.

Tre sono gli elementi da tenere in considerazione: in primo luogo la qualità, che comprende il pregio tecnico (l'efficacia), le caratteristiche funzionali, sociali, ambientali, innovative, etc; seguono l'organizzazione, le qualifiche e l'esperienza

del personale, poiché tali fattori possono avere un effetto rilevante sulle modalità di esecuzione dell'appalto e sul valore economico dell'offerta; infine, vi è tutto ciò che viene in considerazione al termine della procedura, come i servizi post-vendita.

Questi criteri comportano l'attenta verifica di quanto offerto dalle imprese in fase di esecuzione: ad esempio, se si considera una gara d'appalto per l'acquisto di farmaci, la scelta del prodotto con miglior rapporto qualità/prezzo potrebbe riflettersi sul concetto di aderenza alla terapia, che può, quindi, essere scelto come indicatore di qualità: se il paziente è aderente alla terapia, la sua qualità di vita migliorerà e si determineranno dei risparmi diretti in quanto si potranno evitare ricadute o recidive³¹ ma anche riflessi positivi in termini di costi indiretti (minore perdita di produttività, minore perdita fiscale e minore impatto sui costi a carico del sistema previdenziale).

I costi (e gli eventuali risparmi), quindi, da tenere in considerazione nella valutazione sono sia quelli diretti che quelli indiretti, ma anche quelli riferiti al ciclo di vita del bene o del servizio, che emergono durante il ciclo di vita dei lavori, delle forniture o dei servizi: tra questi sono compresi i costi interni, come le ricerche da realizzare, lo sviluppo, la produzione, il trasporto, l'uso e la manutenzione e i costi di smaltimento finale; possono anche includersi i costi imputabili a esternalità ambientali, quali l'inquinamento causato dall'estrazione delle materie prime utilizzate nel prodotto ovvero causato dal prodotto stesso o dalla sua fabbricazione, a condizione che possano essere monetizzati e controllati.

I metodi impiegati dalle amministrazioni aggiudicatrici per valutare i costi dovuti alle esternalità ambientali dovrebbero

*Si ringrazia l'Avv. Annalisa Luciani per il prezioso contributo con riferimento agli aspetti normativi.

§Direttore EEHTA-CEIS, Professore di Economia Sanitaria e Microeconomia, Facoltà di Economia, Università degli Studi di Roma "Tor Vergata".
Presidente SiHTA.

essere stabiliti anticipatamente in modo oggettivo ed essere accessibili a tutte le parti interessate; inoltre, potrebbe essere necessario elaborare metodologie comuni a livello comunitario per il calcolo dei costi del ciclo di vita per specifiche categorie di forniture o servizi.

L'utilizzo di tali metodologie comuni per il calcolo dei costi dovrebbe essere obbligatorio per i contraenti e includere anche le metodologie già esistenti, come, ad esempio, gli orientamenti per l'analisi sociale del ciclo di vita dei prodotti adottati nel quadro del programma delle Nazioni Unite per l'ambiente³². Questi appena descritti sono solo alcuni degli aspetti su cui il Decreto legislativo n. 50/2016²⁹ interviene in modo innovativo, e le disposizioni che, in via interpretativa, possono incidere sulla disciplina degli appalti anche in ambito sanitario.

Accanto alle riflessioni di carattere giuridico, si è visto come temi economici, legati a domanda, offerta, valutazione della qualità, realizzazione di un mercato di concorrenza, efficienza, obblighi di trasparenza, problemi legati all'informazione asimmetrica (selezione avversa e azzardo morale), etc., siano presenti nel contesto in esame e dovrebbero essere monitorati e valutati nei prossimi anni per verificare l'efficienza e l'efficacia determinate dal nuovo codice e garantire che le gare possano veramente permettere al decisore, sulla base delle evidenze, di prendere una decisione "informata".

Soprattutto, come ben evidenziato nel Nuovo Codice degli Appalti, sulla base del miglior rapporto qualità/prezzo o sulla base dell'elemento prezzo o del costo, seguendo un criterio di comparazione costo/efficacia quale il costo del ciclo di vita in ottica di HTA.

Il tema delle procedure pubbliche di acquisto dei farmaci da parte delle amministrazioni sanitarie è quindi, alla luce di quanto illustrato, un tema assai complesso poiché sono molteplici gli interessi meritevoli di tutela: il benessere dei pazienti (anche alla luce della continuità terapeutica o "esigenza clinica"), gli incentivi al progresso tecnologico,

i vincoli di bilancio delle aziende sanitarie, la tutela della concorrenza e la libertà prescrittiva dei medici, solo per citarne alcuni.

Si tratta di un tema assai complesso per il fatto che la disciplina generale sulle procedure di aggiudicazione dei contratti pubblici di fornitura incontra aspetti specifici in relazione alla fornitura, di farmaci ad alta complessità tecnologica sul quale, oltre alla normativa di carattere generale (nazionale e regionale), si è affermata una normativa settoriale nonché un'ampia letteratura scientifica e giurisprudenziale non sempre univoca.

L'esempio paradigmatico, che ci collega strettamente al tema dell'equivalenza terapeutica è rappresentato dalle procedure pubbliche di acquisto con riferimento ai farmaci biosimilari.

Per l'immissione in commercio, i farmaci biosimilari necessitano dell'autorizzazione dell'EMA allorché sia stato dimostrato, attraverso un "esercizio di comparabilità", che la variabilità naturale e le differenze rispetto al medicinale di riferimento non influiscano sulla sua sicurezza ed efficacia. La disciplina attinente all'intercambiabilità, nonché alla sostituzione di un medicinale di riferimento con il relativo medicinale biosimilare rientra nella competenza degli Stati Membri dell'UE.

L'AIFA considera i biosimilari prodotti intercambiabili con i corrispondenti originatori (cosiddetto "switch"), tanto per i pazienti avviati per la prima volta al trattamento (*naïve*) quanto per quelli già in terapia, sul presupposto che il rapporto rischio-beneficio dei biosimilari è il medesimo di quello degli originatori di riferimento. Secondo l'AIFA, i medicinali biosimilari costituiscono perciò anche *"un'opzione terapeutica a costo inferiore per il Servizio Sanitario Nazionale, producendo importanti risvolti sulla possibilità di trattamento di un numero maggiore di pazienti e sull'accesso a terapie ad alto impatto economico"*; ciò anche tenuto conto del fatto che il Servizio Sanitario Nazionale (SSN) è il maggiore acquirente di farmaci, soprattutto di quelli biologici, i quali, per la loro complessità, sono utilizzati

prevalentemente da ospedali e centri medici specializzati. Di conseguenza, i biosimilari costituiscono, per il sistema sanitario, una notevole opportunità.

L'accesso al mercato dei biosimilari potrebbe contribuire, dunque, a migliorare l'accesso ai farmaci in due modi: (i) in primo luogo, può rendere i farmaci biologici (poco accessibili perché ad alto costo) più sostenibili e fruibili, innescando meccanismi di competitività dei mercati e favorendo una riduzione dei prezzi; (ii) in secondo luogo, i "risparmi" generati dall'utilizzo dei biosimilari possono contribuire al finanziamento di nuovi farmaci, rendendo sempre più accessibile, ad un numero maggiore di pazienti, l'innovazione terapeutica.

Ma quale dovrebbe essere il metodo/strumento migliore al fine di garantire un accesso uniforme alle migliori terapie per i pazienti in un'ottica di equità verticale? Garantire, quindi, terapie efficaci, sostenibilità, appropriatezza, "esigenza clinica" e tutela della concorrenza.

L'accordo quadro quale peculiare metodo pubblico di negoziazione sembra proprio essere lo strumento migliore tendente a garantire appropriatezza, sostenibilità e tutela della concorrenza.

Il metodo dell'accordo quadro è utilizzato dalle amministrazioni che hanno necessità di realizzare acquisti ripetuti di beni o servizi, semplificando le procedure di selezione dei fornitori e di razionalizzare la spesa. L'accordo quadro si differenzia, dunque, dalla più tradizionale procedura di gara per l'aggiudicazione di appalti singoli. Attraverso l'accordo quadro, infatti, non viene aggiudicato un singolo contratto di fornitura, ma vengono individuati uno ("accordo monofornitore") o più operatori economici ("accordo plurifornitore") per la realizzazione di un programma di prestazioni, le cui condizioni possono essere più o meno analiticamente predeterminate nell'accordo.

Tale procedura favorisce, inoltre, una maggiore competizione tra più fornitori; una competizione diretta a ristabilire l'equilibrio del mercato tra biosimilari e relativi biologici, sviluppando nuove

strategie di mercato, anche in funzione della diminuzione dei prezzi, favorendo, inoltre, l'interesse dell'aziende nella produzione e commercializzazione sempre di nuovi biosimilari e rendendo, dunque, più interessanti i mercati di riferimento, dopo la scadenza brevettuale (contribuendo alla creazione di nuovi mercati).

L'accordo quadro assicura ai fornitori una maggiore garanzia per competere: una concorrenza dinamica diretta a mantenere attivi più concorrenti e ciò al fine di garantire benefici di lungo termine dalla concorrenza dei biosimilari. In linea con la finalità della norma in esame, l'accordo quadro si presenta come un valido ed efficace strumento per supportare il mercato a seguito della scadenza della protezione brevettuale, di ausilio allo sviluppo di un mercato competitivo necessario alla sostenibilità del sistema sanitario, in un contesto volto alla razionalizzazione della spesa pubblica.

A riprova di quanto affermato, un recente studio³³ presentato al XV Congresso Nazionale della SiHTA (Mennini FS *et al*, Roma, 24-27 Ottobre 2022) ha dimostrato come, a partire dalle informazioni sul monitoraggio di consumi

e spesa dei biosimilari resi disponibili dall'AIFA, il prezzo medio dei farmaci *originator* risulta essere minore nelle Regioni con accordo quadro. In particolare, il prezzo medio dei farmaci *originator* è particolarmente più elevato nelle Regioni che non ammettono l'utilizzo dell'accordo quadro con meno di 3 biosimilari.

È indubbio, pertanto, che **l'accordo quadro per le sue specifiche e caratteristiche possa presentare innumerevoli vantaggi a favore di un sistema sostenibile, ma soprattutto un valido strumento diretto a contrastare posizioni monopolistiche o comunque distorsive della concorrenza.** Ed ancor più, quanto detto appare avere maggior valenza laddove si consideri quanto espresso più volte dalle autorità a tutela della concorrenza, secondo cui la procedura di gara con unico aggiudicatario darebbe luogo nel medio-lungo termine al rischio di fuori uscita dal mercato delle aziende non vincitrici, con notevoli ripercussioni negative da parte delle amministrazioni, atteso che il venir meno di operatori economici nelle procedure di gara ha l'effetto di annullare la concorrenza con conseguente aumento dei prezzi.

Per quanto sopra detto, a giudizio di chi scrive, dovrebbe apparire chiaro che la scelta dell'accordo quadro, in luogo della singola procedura di gara sia la soluzione ragionevole per una corretta scelta discrezionale sul tipo di procedura da impiegare (anche) nel caso in cui i fornitori di farmaci biosimilari da selezionare siano inferiori a tre. L'accordo quadro, infatti, si presenta come la soluzione di gran lunga preferibile per l'interesse dell'amministrazione ad una spesa sanitaria più sostenibile, per l'interesse degli operatori economici ad un mercato più competitivo, per l'interesse del medico specialistico e del paziente a vedere assicurata una congrua flessibilità di scelta nel rimedio terapeutico da impiegare (al riguardo, cfr. ancora Tar Lazio n. 4555/2018, TAR Veneto1134/2017). L'analisi normativa ha evidenziato come, alla luce dell'attuale quadro regolatorio, la possibilità di ricorrere all'accordo quadro non sia preclusa e, dal punto di vista strettamente economico, la possibilità di approvvigionarsi mediante l'accordo quadro anche con meno di 3 biosimilari disponibili sul mercato è associata ad una riduzione statisticamente significativa del differenziale di prezzo tra *originator* e biosimilare, con un potenziale effetto di contenimento della spesa.³³

LE ESIGENZE DEL PAZIENTE DA UNA LOGICA DI CONTENIMENTO DELLA SPESA A QUELLA DI VALORE

A cura di **Francesca Moccia**

LA VOCE DEI CITTADINI SULL'ACCESSO AI FARMACI

La disponibilità al confronto con le istituzioni sul tema della sostenibilità del servizio sanitario nazionale caratterizza, da sempre, il mondo delle associazioni dei malati cronici e rari e le organizzazioni di tutela della salute. In materia di accesso ai farmaci, in particolare, il dibattito è stato sempre molto acceso e ha riguardato le principali difficoltà incontrate dai cittadini³⁴, tra le quali l'**indisponibilità di farmaci** (in molti casi nelle farmacie ospedaliere), per irreperibilità momentanea o ritardo nella consegna, spesso a causa di limiti di *budget* o di non inserimento di alcuni farmaci nei Prontuari regionali e i **costi per i farmaci** se in fascia C, para-farmaci e integratori non rimborsati ma necessari per le cure di molte patologie croniche. Altre problematiche hanno riguardato l'accesso ai farmaci con Nota, ai farmaci *Off label* e alle nuove terapie, oltre a il rinnovo di Piani terapeutici.

Quindi per i cittadini e le associazioni che portano avanti le loro istanze i farmaci sono innanzi tutto **"determinanti di salute"** e, solo in seconda battuta, costi da governare per il Servizio sanitario nazionale. Trovare un equilibrio tra queste due esigenze non è cosa semplice, per questo sarebbe auspicabile un lavoro di valutazione dell'impatto che avrebbe l'introduzione di nuovi farmaci, come di ogni nuova tecnologia sanitaria, da diversi punti di vista (clinico, economico, amministrativo, etico, sociale e civico), come indica l'HTA realizzata anche con il coinvolgimento di cittadini e pazienti. Il diritto all'innovazione, alla qualità, alla sicurezza e a un trattamento personalizzato sono riconoscibili di fatto solo se si fa una valutazione preliminare dei fabbisogni e se si coinvolgono operatori del settore e cittadini anche nella valutazione sugli esiti e sull'impatto in termini di salute, dunque di valore.

LE PREOCCUPAZIONI SUL CRITERIO DI "EQUIVALENZA TERAPEUTICA"

In questo contesto e con questi valori di riferimento, il mondo civico si è interrogato seriamente sull'introduzione del concetto di equivalenza terapeutica ed ha manifestato molte preoccupazioni in merito. Nel 2016, ad esempio, in seguito alla Determina AIFA 458¹⁶, ci fu una mobilitazione di medici, cittadini e pazienti e in un tavolo a porte chiuse, promosso da Cittadinanzattiva con diversi soggetti come associazioni di malati cronici e società scientifiche, per esprimere dissenso e critica verso questa prospettiva. La determina andava ad incidere sul modello di assistenza, sulla professionalità dei medici prescrittori e sul ruolo dei pazienti.

Gli esperti avevano evidenziato che la determina AIFA 458¹⁶, dando il via libera alle gare tra farmaci "terapeuticamente equivalenti", avrebbero limitato le molecole disponibili e favorito quelle con il prezzo più basso. I pazienti si sarebbero ritrovati, nel corso di una cura già in atto con determinati farmaci, ad essere curati con molecole diverse, perché meno costose, a prescindere dai potenziali effetti avversi derivanti da molecole non del tutto adatte per quel paziente. La *compliance* e l'aderenza al farmaco, quindi, sarebbero potute diminuire, complicando molto la vita dei malati cronici che assumono giornalmente molti farmaci. I medici, da professionisti della cura, avrebbero rischiato di diventare solo burocrati, in quanto meri esecutori di scelte di altri decisori: avrebbero potuto prescrivere solo una molecola tra quelle presenti in una categoria farmacologica. I meccanismi di gara avrebbero potuto minare l'autonomia del medico nella scelta e nella decisione di non sostituibilità; gli effetti derivanti dalla limitazione delle opzioni terapeutiche dovuti a criteri esclusivamente economici, non supportati da evidenze scientifiche robuste,

avrebbero messo a rischio continuità e personalizzazione della cura.

Insomma, il rischio di avere "farmaci di Stato" imposti sia ai medici che ai pazienti per rispondere esclusivamente a una esigenza di contenimento della spesa è sembrato davvero molto alto.

LA RACCOMANDAZIONE CIVICA SULLA GOVERNANCE DEL FARMACO.³⁵

FOCUS SULLE GARE D'ACQUISTO.

La Raccomandazione civica sulla governance del farmaco realizzata da Cittadinanzattiva, presentata nel novembre del 2020 pone l'attenzione su processi decisionali, semplificazione delle procedure, innovazione e governo della spesa e procedure delle gare d'acquisto dei farmaci, mettendo così in luce l'urgente necessità di trovare un equilibrio tra sostenibilità economica, riduzione delle disuguaglianze ed accesso ai farmaci, equo e tempestivo per i cittadini.

Il documento si propone di accogliere la sfida dei cambiamenti provocati dall'emergenza Covid nell'ottica di "non tornare alla situazione di prima, perché non era soddisfacente". Accettare la sfida e superare i vecchi problemi – cosa che si è vista possibile durante la fase più acuta della pandemia – significa correlare positivamente il corretto governo della spesa farmaceutica con l'equità di accesso al farmaco. Ecco quindi la genesi dei tre punti principali in cui si articolano le raccomandazioni di Cittadinanzattiva:

- semplificazione delle procedure;
- governo della spesa;
- gare di acquisto dei farmaci.

Per governare la spesa farmaceutica, in particolare, bisogna garantire il rifinanziamento del Fondo Sanitario Nazionale (FSN) ed il conseguente accesso al farmaco, soprattutto in vista delle nuove

³⁴AMICI, AMRI, ANMAR, ASSOCIAZIONE MALATI DI RENI, CARDIOSALUS (CONACUORE), DIABETE ITALIA, FAND, FARE, FIMMG, FNOMCEO, FORUM NAZIONALE DIALIZZATI E TRAPIANTATI, SID, SIDEMAST, SIF, SIMBA, SIMG, SIN (Nefrologia).

terapie innovative ad alto costo che si affacceranno sul mercato. Ma è anche necessario prevedere che le risorse per la farmaceutica restino vincolate a questo comparto e non vengano drenate per coprire altri capitoli di spesa. Un obiettivo che si può raggiungere rimodulando i tetti di spesa farmaceutica e abbandonando la logica dei *silos budget* facendo riferimento al valore terapeutico del farmaco e all'impatto che il suo utilizzo determina sulla salute del cittadino.

Una nuova *governance* dovrebbe riconoscere il farmaco come volano di crescita per l'Italia.

In merito alle gare per l'acquisto dei farmaci, la raccomandazione dà delle indicazioni.

Qualità ed equivalenza sono i punti chiave intorno a cui muoversi per l'acquisto dei medicinali. Occorrerebbe l'istituzione di un Tavolo che valorizzi proprio la qualità del farmaco all'interno dei capitoli di gara per la fornitura dei medicinali così da poter applicare **il principio dell'offerta economicamente più vantaggiosa** (OEPV). In tema di **equivalenza terapeutica**, uno dei temi caldi è quello del parere di AIFA, che potrebbe pronunciarsi su tutti i farmaci erogabili dal SSN così da consentire alle Regioni di fare gare d'acquisto evitando singole richieste di equivalenza che spesso paralizzano le gare e generano ricorsi al TAR. Per ovviare a questa criticità le stazioni appaltanti dovrebbero acquisire preventivamente il parere di AIFA, così da evitare problematiche di approvvigionamento dei farmaci e la conseguente difficoltà di accesso da parte dei cittadini-pazienti.

Nella parte del documento sulla *governance* del farmaco si propone di:

- Prevedere al più presto una sistematica e periodica revisione del Prontuario Farmaceutico Nazionale, ponendo particolare attenzione ai farmaci terapeuticamente equivalenti, inseriti in regime di rimborsabilità con prezzi differenziati e, promuovendo interventi volti a ridurre al minimo tali differenze da giustificare, esclusivamente, nel caso in cui al farmaco sia stato ricono-

sciuto un valore terapeutico aggiunto.

- Nel procedere alla revisione del Prontuario Farmaceutico, si raccomanda di evitare la metodologia del *"delisting"* e pertanto, impedire che i pazienti restino "scoperti" dalla terapia o siano costretti a farsi carico economicamente (*out of pocket*) della stessa.

Si raccomanda inoltre:

- Alle Stazioni Appaltanti, laddove previsto, **di acquisire in tempo utile il parere sull'equivalenza terapeutica** da parte dell'AIFA al fine di evitare l'inutile protrarsi della messa a disposizione dei farmaci ai pazienti, causato dagli eventuali contenziosi.
- **Assicurare al contempo ai pazienti la disponibilità dei diversi principi attivi, se richiesti dai medici prescrittori**, nel periodo dei 90 giorni che intercorre tra la presentazione della domanda, il successivo rilascio del parere e l'indizione della relativa gara.
- Ipotizzare la possibilità che AIFA si esprima in tema di equivalenza **terapeutica a priori** su tutti i farmaci erogabili a carico del SSN, **al fine di consentire alle Regioni di procedere a gare di acquisto di farmaci senza prevedere, ogni volta, la richiesta del parere, evitando possibili successivi contenziosi** sui bandi emanati dalle stazioni appaltanti e il protrarsi della messa a disposizione dei farmaci nei confronti dei pazienti, in caso di parere sfavorevole.
- Alle Stazioni Appaltanti si raccomanda di estendere l'utilizzo dell'accordo quadro anche in presenza di un numero minore di offerte e cioè anche quando non sono presenti più di tre farmaci biologici/biosimilari, con la finalità di garantire una scelta più ampia, favorire la continuità terapeutica e, pertanto, consentire ai medici di avere a disposizione più terapie per i pazienti.
- In linea con quanto previsto dal Codice degli Appalti (mediante l'istituto dell'accordo quadro), incentivare gare multi-aggiudicatarie al fine di contenere i rischi correlati alla contrazione del numero di operatori economici e una

conseguente minore affidabilità delle forniture (es. carenze o temporanea indisponibilità di farmaci essenziali).

- Valutare l'opportunità di utilizzo dell'accordo quadro anche per farmaci diversi dai biologici/biosimilari allo scopo di valorizzare, secondo la ratio di tale istituto, la concorrenzialità tra gli operatori economici, la libertà prescrittiva dei medici e la continuità terapeutica.

IL VALORE DAL PUNTO DI VISTA DEI CITTADINI

La *medicina* e la *sanità del valore*, con l'attenzione per i pazienti e per la loro patologia o condizione e il sostegno a politiche sanitarie e scelte basate su prove e dati, esiti di salute e conoscenza, può rappresentare una opportunità per quanti sono impegnati nella ricerca di quel filo rosso che consenta di continuare a garantire un sistema universalista, aperto alla innovazione e sostenibile.

È quanto si sostiene nel documento³⁶ di Cittadinanzattiva sul *Value Based Healthcare* civico che sintetizza per grandi linee il confronto sviluppatosi nel 2019 sul tema del *Value* tra economisti, manager, accademici, esperti di politiche sanitarie pubbliche e rappresentanti di organizzazioni di tutela in ambito sanitario.

I cittadini e le loro *organizzazioni* hanno sempre avuto piena consapevolezza del valore del SSN – si legge nel testo – una grande conquista del Paese, una infrastruttura insostituibile e il SSN ha dimostrato in tutti questi anni di sapere reggere l'onda d'urto di passaggi particolarmente impegnativi. Tuttavia la sfida sul terreno della sostenibilità, che rappresenta storicamente quasi una costante della vita del SSN, non sembra definitivamente vinta.

Le organizzazioni impegnate nella tutela del diritto alla salute hanno posto da sempre al centro della loro attenzione accessibilità, qualità e sicurezza delle cure e della assistenza, contrasto delle disuguaglianze, sostenibilità complessiva del sistema. Allo stesso tempo, hanno mantenuto costante l'attenzione per

approcci, metodologie, tecnologie, strumenti basati sulla conoscenza in grado di arricchire la loro capacità di analisi e proposta, consentendo un dialogo e una interlocuzione più efficaci con la comunità scientifica e professionale. Elementi, questi, che consentono l'esercizio di *poteri*, cioè la capacità di incidere sulla realtà, e *responsabilità*, con interventi costruttivi sulla *governance* del sistema³⁷, nella consapevolezza di dover continuare ad esercitare un ruolo, così come è stato sin dalla sua istituzione, per la tutela del SSN come bene comune e per garantire la effettività dei diritti dei cittadini in ambito sanitario.

Si delinea un quadro nel quale emergono con forza una serie di elementi strategici intorno ai quali riorientare il sistema, così determinanti, per il suo futuro, da poter essere considerati alla stregua di nuove centralità. Tra queste, una centralità riguarda il metodo e la necessità di *basare politiche e scelte su prove, dati, esiti, sulla conoscenza*.

Una strategia orientata a rimettere al centro il paziente con i suoi bisogni e accantonare i modelli organizzativi attuali e la priorità di strutture, specialità, tecnologie, operatori, supera, quindi, l'attuale frammentazione e/o duplica-

zione di servizi, con tutto ciò che ne discende in termini di soddisfazione per i cittadini e di riduzione di costi ingiustificati.

Più in dettaglio, essa comporta:

1. L'organizzazione di unità di assistenza integrate funzionalmente per la presa in carico di patologie o condizioni di salute e la riorganizzare dei servizi in maniera da superare duplicazioni e ridondanze inutili, concentrando i volumi in poche strutture, utilizzando come riferimento il modello *hub & spoke* o per reti cliniche ed assistenziali;
2. La misurazione dei risultati in termini di *esiti di salute (outcome)* per i pazienti, tenendo conto, in particolare del tipo di processo assistenziale intrapreso, dello stato di salute raggiunto o mantenuto, della sostenibilità nel tempo di ciò che si è ottenuto, delle conseguenze a lungo termine dei trattamenti. Oltre agli *esiti strettamente clinici* (complicanze, recidive, morbosità, comorbosità, mortalità), sono da monitorare anche gli *esiti funzionali* e relativi alla *qualità della vita*, con particolare riferimento ai livelli di attività fisica e alle valutazioni di esperienza e outcome riferiti dai pazienti

(PREMs, *Patient-Reported Experience Measures* e PROMs, *Patient-Reported Outcome Measurement*). Queste valutazioni sono particolarmente utili e preziose, perché ci restituiscono l'esperienza dei pazienti rispetto al percorso di presa in carico attraverso misurazioni del grado di soddisfazione e di qualità percepita;

3. La riorganizzazione delle modalità di pagamento in relazione all'intero ciclo di assistenza (*bundled payments*) definito sulla base delle necessità specifiche dei singoli pazienti. I *bundled payments* tengono conto dell'intero ciclo di assistenza per le patologie acute, dell'assistenza complessiva per un periodo definito per le patologie croniche, dei servizi di prevenzione per una popolazione specifica e ricomprendono eventuali incentivi in relazione ai risultati raggiunti;
4. La costruzione di piattaforme informatiche efficaci, in linea con modelli organizzativi *value based*, trasversali e plurifunzionali, basate sui pazienti e non più sulle specialità o sulle articolazioni organizzative, accessibili e fruibili per tutti i professionisti ed operatori sanitari.

CONCLUSIONI

Il concetto di Equivalenza Terapeutica (ET) si inserisce in un contesto estremamente complesso caratterizzato da risorse limitate, aumento dell'aspettativa di vita e conseguente incremento di malattie croniche nella popolazione, e necessità di garantire accesso rapido e equo alle terapie innovative, fornendo uno strumento per favorire tanto l'utilizzo appropriato dei farmaci quanto una razionalizzazione della spesa farmaceutica.

La competenza a valutare l'equivalenza tra farmaci con differenti principi attivi e uguali indicazioni terapeutiche e classe chimica è di AIFA, che si esprime su specifica richiesta di un organismo locale del SSN.

I criteri su cui AIFA basa la valutazione di equivalenza tengono in considerazione non solo parametri puramente scientifici, ma anche esigenze di contenimento della spesa farmaceutica e di libertà e appropriatezza prescrittiva.

Una valutazione ancorata a criteri di natura strettamente scientifica (supportata anche dall'analisi dei principi costituzionali e dalle disposizioni adottate dall'Unione Europea) permetterebbe di ridurre il rischio di arbitrio nel processo di valutazione esperito da AIFA.

Sarebbe inoltre opportuno, nella valutazione dell'equivalenza terapeutica, coinvolgere i titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio, accordare una maggior tutela all'innovazione tecnologica, e garantire l'effettivo esercizio della valutazione da parte del professionista sanitario ai fini di una migliore salvaguardia del diritto alla salute. Il medico deve avere infatti la possibilità di adattare la terapia alle condizioni dello specifico paziente.

Al fine di favorire sostenibilità, appropriatezza, "esigenza clinica" e tutela della concorrenza sarebbe auspicabile l'estensione degli accordi quadro anche ai farmaci non biologici / biosimilari, e

l'introduzione dello *Health Technology Assessment* (HTA), processo scientifico multidisciplinare basato sull'evidenza, che consente alle autorità competenti di determinare l'efficacia relativa delle tecnologie sanitarie nuove o esistenti, e che si concentra specificamente sul valore di una tecnologia sanitaria rispetto ad altre, in termini di efficacia/sicurezza, ma anche di sostenibilità economico-organizzativa e di compatibilità con i valori sociali e l'assetto giuridico del territorio in cui è svolto.

Nell'ottica di garantire un accesso ai farmaci equo e tempestivo per tutti i cittadini sarebbe infine auspicabile che AIFA fornisse le valutazioni di ET senza necessità di richiesta da parte di altri Enti, che possono rallentare le procedure di gara e dare adito a contenziosi, e che si incentivassero gare multi-aggiudicatarie, per contenere i rischi di concentrazione e di minore affidabilità delle forniture.

FONTI BIBLIOGRAFICHE

1. G.U. 155/1999, SUPPLEMENTO ORDINARIO N. 127 Ministero della sanità Commissione unica del farmaco Domande per l'ammissione alla rimborsabilità dei medicinali in applicazione del disposto dell'art. 36, comma 8, della legge n. 449/1997. Elenco delle categorie terapeutiche omogenee
2. Michael E. Aulton, Kevin M.G. Taylor, "Tecnologie farmaceutiche: progettazione e allestimento di medicinali", Edra 2015
3. European Medicines Agency (EMA), Guideline on the Investigation of Bioequivalence, disponibile presso Guideline on the Investigation of Bioequivalence (europa.eu), ultimo accesso 04.11.2022
4. European Medicines Agency (EMA), Draft guideline on quality and equivalence of topical products, disponibile presso Draft guideline on quality and equivalence of topical products (europa.eu), ultimo accesso 04.11.2022
5. AIFA, I Medicinali Equivalenti QUALITÀ, EFFICACIA E SICUREZZA, disponibile presso Layout 1 (aifa.gov.it), ultimo accesso 04.11.2022
6. AIFA, Liste di trasparenza Liste di trasparenza | Agenzia Italiana del Farmaco (aifa.gov.it)
7. European Medicines Agency (EMA), Statement on the scientific rationale supporting interchangeability of biosimilar medicines in the EU, disponibile presso Statement on the scientific rationale supporting interchangeability of biosimilar medicines in the EU (europa.eu), ultimo accesso 04.11.2022
8. AIFA, Position Paper sui Biosimilari, 2013, disponibile presso Position Paper Farmaci Biosimilari (aifa.gov.it), ultimo accesso 04.11.2022
9. AS440 - PROCEDURE DI ACQUISTO DI FARMACI TRAMITE GARE A PACCHETTO, disponibile presso Microsoft Word - 48-07.doc (federfarmanuoro.it), ultimo accesso 04.11.2022
10. D.L. 95/2012, disponibile presso Gazzetta Ufficiale, ultimo accesso 04.11.2022
11. L. n. 135/2012, disponibile presso Gazzetta Ufficiale, ultimo accesso 04.11.2022
12. AIFA, Determina 204/2014, disponibile presso Procedura di applicazione dell'articolo 15, comma 11 ter del DL 6/7/2012 n.95 (agenziafarmaco.gov.it), ultimo accesso 04.11.2022
13. Decreto-legge 27 maggio 2005, n. 87, disponibile presso Gazzetta Ufficiale, ultimo accesso 04.11.2022
14. legge 26 luglio 2005, n. 149, disponibile presso 05D175 1.96 (gazzettaufficiale.it), ultimo accesso 04.11.2022
15. AIFA, SECONDO CONCEPT PAPER AIFA SUI FARMACI BIOSIMILARI, disponibile presso Secondo Concept Paper AIFA su farmaci biosimilari, ultimo accesso 04.11.2022
16. AIFA, Determina 458/2016, disponibile presso Determina 458/2016 (aifa.gov.it), ultimo accesso 04.11.2022
17. Legge 27 dicembre 2017, n. 205, disponibile presso Gazzetta Ufficiale, ultimo accesso 04.11.2022
18. AIFA, Secondo Position Paper AIFA sui Farmaci Biosimilari, disponibile presso Secondo Position Paper AIFA sui Farmaci Biosimilari, ultimo accesso 04.11.2022
19. AIFA, Determina 818/2018, disponibile presso Determinazione 818/2018 - equivalenza terapeutica (aifa.gov.it), ultimo accesso 04.11.2022
20. legge 232/2016, disponibile presso Gazzetta Ufficiale, ultimo accesso 04.11.2022
21. European Medicines Agency (EMA), procedural advice for users of the centralised procedure for similar biological medicinal products applications (EMA/940451/2011) disponibile presso European Medicines Agency procedural advice for users of the centralised procedure for similar biological medicinal products applications (europa.eu), ultimo accesso 04.11.2022
22. The Queen contro The Licensing Authority established by the Medicines Act 1968 (rappresentata dalla The Medicines Control Agency), ex parte Generics (UK) Ltd, The Wellcome Foundation Ltd e Glaxo Operations UK Ltd e altri. Causa C-368/96. Le conclusioni dell'avvocato generale sono disponibili presso <https://curia.europa.eu/juris/showPdf.jsf?text=&docid=101244&pageIn-dex=0&doclang=IT&mode=lst&dir=&occ=first&part=1&cid=1325506>
23. European Medicines Agency (EMA), Note for guidance on the investigation of bioavailability and bioequivalence (26 luglio 2001), disponibile presso Nfg on the Investigation of BA-BE - 2001 (europa.eu), ultimo accesso 04.11.2022

24. European Medicines Agency (EMA) Note for guidance on the clinical requirements for locally applied, locally acting products containing known constituents, disponibile presso [note-guidance-clinical-requirements-locally-applied-locally-acting-products-containing-known_en.pdf](#) (europa.eu), ultimo accesso 04.11.2022
25. European Medicines Agency (EMA), Equivalence studies for the demonstration of therapeutic equivalence for locally applied, locally acting products in the gastrointestinal tract, disponibile presso [Guideline on equivalence studies for the demonstration of therapeutic equivalence for locally applied, locally acting products in the gastrointestinal tract](#) (europa.eu), ultimo accesso 04.11.2022
26. Direttiva 89/105/CEE, disponibile presso <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/IT/TXT/PDF/?uri=CELEX:31989L0105&from=EN>, ultimo accesso 04.11.2022
27. AIFA – equivalenza terapeutica [Equivalenza terapeutica](#) | Agenzia Italiana del Farmaco (aifa.gov.it)
28. De Rosa M., Boni M. La preminenza della potestà prescrittiva. www.pharmadoc.it. 2022. <https://www.pharmadoc.it/la-preminenza-della-potesta-prescrittiva/>
29. DECRETO LEGISLATIVO 18 aprile 2016, n. 50, disponibile presso [Gazzetta Ufficiale](#), ultimo accesso 04.11.2022
30. Direttiva 2004/18/CEE, disponibile presso [IT002.pdf](#) (europa.eu), ultimo accesso 04.11.2022
31. “Nuove prospettive per gli acquisti in sanità”. Pani M, Bartolini F, Papini G, Bizzoca G. (a cura di) (2016).
32. “I ‘costi del ciclo di vita’ nel nuovo codice degli appalti”. De Pauli L. (2016). [Urbanistica e appalti](#), 6.
33. Mennini FS, Belotti F, Piano Mortari A, Bartolini F, Luciani A. “Le procedure di acquisto dei farmaci biosimilari: un’analisi normativa e quantitativa”. Presentato al XV Congresso Nazionale della SiHTA, 24-27 Ottobre 2022. (in corso di pubblicazione).
34. Rapporto civico sulla salute: diritti dei cittadini e federalismo in sanità, a cura di Cittadinanzattiva, maggio 2022.
35. Raccomandazione civica sulla governance del farmaco, Cittadinanzattiva, 2020, disponibile presso https://www.cittadinanzattiva.it/multimedia/import/files/progetti/salute/RaccCivFarm_DEF2nov_copertina_compressed.pdf
36. Per un Value Based Health Care civico, Cittadinanzattiva, 2019.
37. Cfr. G. Moro, [Cittadinanza attiva e qualità della democrazia](#), Carocci editore, 2013.

MEDICINE & DRUGS

 Copyright © 2022 by MAPCOM Consulting Srl
Corso Magenta, 81 - 20123 Milano (MI) - Tel. +39 02 49518300

Direttore Responsabile
Monica Marsiglia

Con il contributo non condizionato di:

