



Opportunità e criticità della EQUIVALENZA TERAPEUTICA: una analisi multidisciplinare



con il contributo incondizionato di:





Opportunità e criticità della equivalenza terapeutica: una analisi multidisciplinare

Sommario

1.1.	Lo stato dell'arte.....	3
2.1.	Autorizzazione, rimborsabilità e negoziazione del prezzo.....	7
2.2.	La questione equitativa.....	11
2.3.	La questione della sostituibilità fra farmaci	13
2.4.	La questione dei costi di transazione.....	18
2.5.	Riflessioni finali	21
3.1.	I soggetti obbligati alle procedure di evidenza pubblica e l'organismo di diritto pubblico.....	24
3.2.	Il riparto di competenze legislative ed amministrative in materia di commercializzazione ed erogazione dei farmaci	28
3.3.	Un concetto giuridico indeterminato: l'equivalenza terapeutica sotto la lente del giudice amministrativo	34
3.4.	Considerazioni conclusive.....	42
5.1.	Farmaci della stessa classe ed effetto di classe.....	54
5.2.	Problemi legati alla sostituibilità originator-generico, generico-generico	55
5.3.	Conclusioni.....	57
6.1.	Ottimizzare la spesa	58
6.2.	Il caso dei farmaci equivalenti	59
6.3.	Ulteriori opportunità offerte dall'equivalenza terapeutica	60
6.4.	Norma sull'equivalenza terapeutica fra medicinali contenenti principi attivi differenti - Necessità della valutazione AIFA	61
6.5.	Criticità e definizione di equivalenza terapeutica fra medicinali contenenti principi attivi differenti.....	62
6.6.	Richiesta di valutazione di equivalenza terapeutica fra medicinali contenenti principi attivi differenti.....	63
6.7.	Strumenti per valutare l'equivalenza terapeutica	64
6.8.	Singoli confronti diretti	64
6.9.	Sintesi di più confronti diretti.....	65
6.10.	Sintesi di confronti diretti e indiretti.....	67
6.11.	Terminologia	67
6.12.	Importanza dei centri di studio nel settore medico e farmaceutico	68
6.13.	Conclusioni.....	69
6.14.	Bibliografia.....	69

1. Introduzione

Scopo del presente contributo è descrivere l'impatto dell'introduzione del concetto di Equivalenza Terapeutica sul processo di acquisizione dei farmaci da parte del SSN, con l'obiettivo di analizzarne le eventuali opportunità e criticità.

Una particolare attenzione sarà rivolta al concetto di sostituibilità fra farmaci, e quindi alla possibilità di definire mercati competitivi: concetti come quelli di "area terapeuticamente omogenea" o "raggruppamento terapeuticamente assimilabile" o "farmaco terapeuticamente equivalente" portano, infatti, tutti più o meno direttamente ad aspetti economici, legati alla efficienza dei mercati.

Non di meno gli aspetti economici si intrecciano (essendone condizionate e a loro volta condizionandole) con le tematiche farmacologiche, cliniche, giuridiche, etc..

Le analisi seguenti approfondiscono in modo multidisciplinare le tematiche sopra esposte, con l'ambizione di fornire un contributo alla gestione della complessità della materia.

1.1. Lo stato dell'arte

In premessa, senza pretesa alcuna di ripercorrere tutto l'iter (peraltro lungo) normativo e regolatorio del concetto di equivalenza terapeutica¹, al fine di fornire un inquadramento generale delle ragioni della presente analisi, vale la pena concentrarsi sul più recente intervento regolatorio, il quale ben delinea i confini della tematica.

¹ Peraltro, come recentemente chiarito dall'AIFA, il concetto di equivalenza terapeutica in oggetto non si sovrappone perfettamente a quello, logicamente assimilabile, di "Raggruppamento terapeuticamente assimilabile", complicando ulteriormente la materia.

La Determina AIFA 458/2016, dà seguito applicativo all'articolo 15, comma 11 ter, del D.L. 95/2012, convertito con modificazioni nella L. 135/2012, il quale prevede che "nell'adottare eventuali decisioni basate sull'equivalenza terapeutica fra medicinali contenenti differenti principi attivi, le Regioni si attengono alle motivate e documentate valutazioni espresse dall'Agenzia italiana del farmaco".

La determina adotta delle Linee Guida per l'applicazione del dettato normativo richiamato e chiaramente definisce la problematica. In particolare esplicita come "la valutazione dell'equivalenza terapeutica è un metodo attraverso cui è possibile confrontare principi attivi diversi".

Allo stesso modo anche chiarisce che l'obiettivo principale perseguito è di tipo economico: la definizione dei criteri da utilizzare per stabilire l'equivalenza terapeutica è finalizzata "ai fini dell'acquisto dei farmaci in concorrenza".

Altro elemento rilevante e chiarificatore è contenuto nel passaggio che recita come l'equivalenza debba ritenersi "già dimostrata per i farmaci originatori ed i rispettivi equivalenti ex art. 1-bis del D.L. 87/2005 (convertito, con modificazioni, nella L. 149/2005), nonché per i farmaci biologici di riferimento, inclusi i biotecnologici, ed i corrispondenti biosimilari".

In definitiva, quindi, l'esigenza di definire una equivalenza terapeutica non si pone per i farmaci bioequivalenti e biosimilari, ovvero in contesti in cui sia scaduta la protezione brevettuale, portando logicamente alla conclusione che la questione è posta per identificare condizioni di potenziale concorrenzialità fra farmaci brevettati, in vigenza della protezione.

Appare utile, inoltre, rimarcare come la definizione di equivalenza adottata si basi sui seguenti criteri:

- presenza delle stesse indicazioni
- assenza, alla luce delle conoscenze scientifiche, di differenze cliniche rilevanti in termini di efficacia e di sicurezza.

Mentre il primo punto è chiaramente circoscrivibile, sul secondo la potenziale indeterminatezza del concetto di equivalenza terapeutica viene in pratica traslata su quello di “differenza clinica”.

La perplessità è corroborata dall'ulteriore passo che recita come “l'approccio non esclude l'esistenza di peculiarità di singoli principi attivi, che dovranno essere identificate e garantite nell'uso clinico”.

Sembra quindi del tutto evidente che si configura una costruzione logica in cui l'obiettivo economico assume una chiara preminenza, giustificando a seguire le potenziali incertezze che rimangono su quello clinico/farmaceutico.

Non di meno, anche all'interno della logica economica, appare utile evidenziare un potenziale conflitto fra obiettivi di risparmio e quelli di protezione dei diritti di sfruttamento economico dell'innovazione.

La Determina in oggetto definisce, quindi, i criteri da utilizzare ai fini dell'identificazione dei farmaci valutabili secondo il metodo dell'equivalenza terapeutica, chiarendo che possono essere ammessi alla valutazione:

- principi attivi per i quali vi sia esperienza d'uso, intesa come periodo di rimborsabilità a carico del SSN, di almeno 12 mesi
- presenza di prove di efficacia che derivano da studi che non consentono la dimostrazione di superiorità di un farmaco rispetto all'altro
- oppure che derivano da studi testa a testa che non prevedono un'ipotesi di superiorità
- principi attivi che appartengano alla stessa classificazione ATC di 4° livello
- principi attivi che posseggano indicazioni terapeutiche principali sovrapponibili (anche per quanto riguarda le sottopopolazioni target), come da sezione 4.1 del RCP
- principi attivi che utilizzino la medesima via di somministrazione

- principi attivi che prevedano uno schema posologico che consenta di effettuare un intervento terapeutico di intensità e durata sostanzialmente sovrapponibile.

Tre ulteriori elementi sembrano significativi:

- l'esistenza di studi di superiorità è fattore escludente ma "purché la superiorità possa essere ritenuta clinicamente rilevante" (non essendo quest'ultimo criterio chiaramente definito)
- i criteri di cui sopra non sono "rigidi" in quanto situazioni che ne derogano potranno essere comunque valutate "caso per caso" dalla Commissione Tecnico Scientifica dell'AIFA
- in ogni caso nelle gare in equivalenza terapeutica deve essere prevista una quota minima di fabbisogno del 20% per tutelare eventuali sottopopolazioni di pazienti che necessitano di uno specifico principio attivo della eventuale classe (questo è comunque una forzatura, non è possibile definire a priori che la quota di sottopopolazioni di pazienti che necessitano di uno specifico principio attivo sia al massimo del 20%).

2. Il processo di acquisizione dei farmaci nel SSN

B. Polistena² e F. Spandonaro²

Il processo di acquisizione dei farmaci da parte del SSN è estremamente complesso e articolato: una sua completa illustrazione esula dagli obiettivi del presente contributo. Non di meno, tematiche come quelle del processo di autorizzazione e poi della eventuale concessione della classe di rimborsabilità, almeno in sintesi, devono essere richiamate per inquadrare complessivamente l'ambito in cui si muovono poi le valutazioni sull'efficienza complessiva del processo.

2.1. Autorizzazione, rimborsabilità e negoziazione del prezzo

In estrema sintesi, e per quanto funzionale alla seguente trattazione, ricordiamo che la fase di autorizzazione all'immissione in commercio e negoziazione del prezzo di un farmaco è per lo più successiva alla approvazione da parte dell'agenzia regolatoria europea (EMA), che attesta (di nuovo in estrema sintesi, e, con una semplificazione che non rende la complessità del processo) la sicurezza e la non inferiorità del nuovo farmaco, rispetto ad una terapia esistente.

L'azienda produttrice deve poi chiedere all'agenzia regolatoria nazionale (AIFA) la concessione dell'autorizzazione all'immissione in commercio (AIC) e di esprimersi sulla rimborsabilità del farmaco.

Mentre sulla concessione dell'AIC la questione è sostanzialmente procedurale, la questione della rimborsabilità del farmaco, come anche la sua attribuzione ad una "classe di uso" è estremamente rilevante per l'accesso e il posizionamento nel mercato del farmaco.

² Università degli studi di Roma "Tor Vergata", C.R.E.A. Sanità,

Intanto, nell'attuale assetto nazionale, il farmaco può essere a totale carico del cittadino (classe C) e quindi entrare in un mercato caratterizzato da prezzi sostanzialmente definiti liberamente dalle aziende (pur con alcune limitazioni), oppure essere erogato a totale carico del SSN, risultando meritorio dell'intervento pubblico sulla base di valutazioni di tipo equitativo (possibilità di accesso indipendentemente dalle possibilità economiche dei singoli).

Sono state abolite, sin dal 2001, situazioni intermedie (farmaci erogati a parziale carico del SSN, ovvero con una compartecipazione del cittadino), sebbene rimangano residui della pre-esistente regolazione, tanto nelle compartecipazioni legate alla emissione della ricetta (cosiddetti ticket in cifra fissa), quanto nel meccanismo dei prezzi di riferimento dei cosiddetti farmaci equivalenti, per i quali il cittadino ritiene a suo carico la quota di prezzo eccedente quello minimo praticato sul mercato.

Si noti ancora, che il farmaco rimborsato può essere posizionato in classe A (ad uso territoriale) o in classe H (ad uso ospedaliero), con alcune situazioni intermedie, su cui sorvoliamo, e questo risulta non indifferente in termini di successive procedure di acquisizione.

Ai fini della rimborsabilità, l'AIFA è chiamata sostanzialmente ad esprimersi sulla meritorietà sociale dell'intervento pubblico. Nella legge di istituzione dell'Agenzia sono elencati molteplici, e interconnessi, criteri di valutazione. Considerando che sicurezza ed efficacia (in termini, almeno, di non inferiorità) sono già garantiti dalla valutazione precedentemente espletata a livello europeo, è evidente che in questa fase prendono il sostanziale sopravvento elementi diversi, più legati al beneficio incrementale e a questioni di tipo economico.

Da una parte la meritorietà dell'intervento pubblico è di fatto legata al riconoscimento di una maggiore efficacia, rilevando qui anche l'eventuale "patente" di innovatività della nuova opportunità terapeutica, sebbene la sua definizione sia oggetto di annose e irrisolte discussioni; possono altresì "pesare"

valutazioni di “sapore” distributivo/equitativo: basti pensare all’attenzione posta sui farmaci orfani, e anche ai cosiddetti salvavita. Molto più “linearmente”, la meritorietà è legata anche a valutazioni economico-finanziarie: il prezzo, e quindi il costo per il SSN, deve essere ritenuto accettabile e sostenibile.

La prima questione è tipicamente legata a valutazioni di efficienza, dovendosi dimostrare che il prodotto è “*value for money*”, trattandosi di massimizzare le opportunità di produrre salute in un contesto di risorse limitate. E proprio perché le risorse pubbliche sono limitate, si pone a seguire un problema di sostenibilità dell’investimento, nella misura in cui, pur auspicabile, l’investimento non risulti coerente con il quadro complessivo della finanza pubblica.

In termini pratici, questo implica una negoziazione del prezzo fra azienda e AIFA, che porta alla rimborsabilità nella misura in cui si può convenire su un livello che rende il farmaco “costo-efficace” (quindi efficiente l’investimento) e sostenibile (ovvero il budget impact è coerente con il quadro macro-economico).

A conferma di ciò, la costo-efficacia è citata esplicitamente fra i criteri che ispirano le decisioni dell’AIFA, e le valutazioni finanziarie di budget impact sono evidente conseguenza del compito attribuito all’Agenzia di far rispettare il tetto di spesa farmaceutica stabilito a livello nazionale.

La breve descrizione precedentemente fatta porta ad un primo elemento di riflessione, che riguarda la natura del prezzo che viene negoziato a livello centrale.

Sembra infatti lecito chiedersi se il prezzo negoziato, ufficialmente pubblicato (a meno di recenti tendenze a negoziare sconti cosiddetti confidenziali con le aziende, come anche ad introdurre meccanismi di rimborso condizionato, di cui non tratteremo) sia da intendersi come il prezzo di cessione al SSN o meno.

La risposta, su un piano meramente pratico è facile e negativa, essendo pratica comune che a seguire si indicano gare per l'acquisizione dei farmaci a livello regionale o di singola azienda.

La questione merita un approfondimento, se non altro per evidenziare la coerenza logica del processo.

Di fatto, il prezzo negoziato e pubblicato sembra configurarsi essenzialmente come un "prezzo massimo" di cessione al SSN; che il prezzo praticato sia minore o uguale di tale prezzo massimo risulta, evidentemente, coerente con entrambe le valutazioni economiche sopra richiamate: un prezzo inferiore al massimo consentito configura, infatti, una acquisizione efficiente (più costo-efficace), e a maggior ragione coerente con il rispetto del tetto programmato di spesa pubblica.

Eventuali risparmi generati da prezzi inferiori a quello massimo consentito generano in via di principio (a meno dell'appropriatezza dei consumi) margini per le Aziende Sanitarie e i Servizi Sanitari Regionali, che possono essere utilizzati per erogare altri servizi sanitari.

Se quindi non ci sono dubbi che il prezzo negoziato dall'AIFA, ritenuto il prezzo massimo di cessione, sia coerente con l'assetto regolatorio complessivo, e anche economicamente "razionale", numerosi altri fattori devono essere presi in considerazione.

Senza pretesa di esaustività, citiamo come elementi di maggiore interesse:

- fattori equitativi legati al decentramento delle negoziazioni di prezzo
- fattori legati alla reale sostituibilità fra farmaci e quindi alle caratteristiche di contendibilità dei mercati
- fattori legati ai costi di transazione generati dalla replicazione delle gare per l'acquisto dei farmaci.

Affronteremo nel seguito i singoli punti, tentando di descriverne le problematiche, lasciando poi ai contributi successivi il compito di approfondirli utilizzando prospettive diverse e complementari, ed entrando in maggiori dettagli.

2.2. La questione equitativa

Sebbene non dichiarata esplicitamente, una ratio della negoziazione nazionale è certamente da ricercarsi nell'omogeneità delle possibilità di accesso alle cure.

Ricordiamo che la legge 833/1978 di istituzione del SSN ha fra i suoi principi fondanti l'universalismo, l'equità di accesso, la riduzione delle disparità geografiche e non solo.

Ricordiamo, altresì, che con la riforma costituzionale del 2001, e il passaggio all'assetto federalista, sono le Regioni che devono "trovare" le risorse per erogare almeno i livelli di assistenza sanitaria ritenuti essenziali e quindi uniformemente riconosciuti sul territorio nazionale.

Questo implica che capacità (efficienza) di approvvigionamento differenti possono portare a nuove disparità e quindi a diverse capacità di accesso dei cittadini a livello regionale.

In termini pratici, appare discutibile che il cittadino possa essere chiamato a pagare diversamente i farmaci a seconda della sua residenza, perché questo violerebbe forse il principio di equità di accesso.

In effetti, la questione è delicata e merita approfondimenti: intanto perché il prezzo al pubblico dei prodotti erogati dalle farmacie è omogeneo sul territorio nazionale (eventuali riduzioni di prezzo ottenute dai distributori, rimangono nella loro disponibilità), ma il costo effettivo per il cittadino non lo è più da tempo per svariate ragioni; *in primis* perché sono ormai diversi i criteri di compartecipazione ed esenzione.

Inoltre, perché è ormai invalso l'uso della cosiddetta distribuzione diretta di alcuni farmaci da parte delle aziende sanitarie pubbliche, con costi "indiretti" per il cittadino potenzialmente diversificati.

Infine perché, comunque, il costo "effettivo" a carico del cittadino dipende anche dalla imposizione aggiuntiva regionale, addizionali IRPEF, aliquote IRAP etc., che sono strettamente legate alle "performance" finanziarie regionali dei servizi sanitari.

Complessivamente, si può riconoscere che le differenze, pur esistenti, non sono probabilmente "enormi" e questa deviazione dal principio di omogeneità originario, potrebbe essere giustificato da ragioni di incentivo all'efficienza: in altri termini, i maggiori aggravii finanziari sui cittadini, potrebbero essere interpretati come un modo per esplicitare le dimensioni delle inefficienze gestionali degli amministratori regionali, innescando poi un circolo virtuoso che vedrà i cittadini sanzionare democraticamente (quindi con il voto) la politica inefficiente.

Esistono, però, profili probabilmente di più complessa valutazione: pensiamo fondamentalmente ai casi di acquisizione diretta dei farmaci da parte delle Regioni o delle singole Aziende pubbliche: il problema è evidente per i farmaci ad uso ospedaliero e anche per quelli territoriali soggetti a distribuzione diretta e per conto.

Attribuire differenti prezzi di acquisizioni alla sola capacità, e quindi efficienza, degli amministratori, appare infatti problematico.

Sono infatti molteplici le variabili che possono condizionare la convenienza delle aziende a cedere a prezzi differenziati i farmaci.

Senza pretesa di esaustività, intanto i volumi, poi le condizioni di pagamento, e anche valutazioni sulla "rilevanza" dei clinici, e quindi l'indotto che l'utilizzo del farmaco in una certa struttura può creare.

Se, con qualche doverosa prudenza, le modalità e, in particolare, i tempi di pagamento possono ancora essere iscritti al capitolo delle inefficienze da sanzionare, non è aggirabile la questione dei volumi e quella della rilevanza.

Strutture più grandi e strutture di riferimento (sul piano scientifico e assistenziale) tenderanno ad avere, per ovvie ragioni di mercato, trattamenti maggiormente favorevoli, implicando condizioni di accesso effettivo diversificate.

La centralizzazione degli acquisti regionali appare una parziale soluzione, intanto perché le differenze dimensionali fra le Regioni rimangono enormi e incolmabili a meno di rivoluzioni istituzionali ad oggi non immaginabili.

Si aggiunga che, la centralizzazione degli acquisti può effettivamente riequilibrare le differenze, eliminando quelle fra aziende della stessa Regione: ma non quelle fra le diverse Regioni, e in un certo senso appare una contraddizione in termini, nella misura in cui per annullare le disparità bisognerebbe addivenire ad una centralizzazione nazionale, che riporti in capo ad AIFA la negoziazione del prezzo ottimale.

2.3. La questione della sostituibilità fra farmaci

Come sopra argomentato, il decentramento delle procedure di acquisto può effettivamente determinare una tendenza alla diminuzione del prezzo, rispetto a quello ufficiale negoziato con AIFA.

Affinché questo avvenga, è però necessario che si inneschi una condizione di competizione fra prodotti. Ne segue l'interesse ad analizzare le condizioni in cui sia utile, lecito ed opportuno prevedere formali procedure di gara.

L'analisi deve distinguere due macro categorie di farmaci: quella dei farmaci equivalenti e biosimilari, e quella dei farmaci *patented*.

Quello su cui probabilmente è ragionevolmente facile trovare un'ampia convergenza è che esiste una sostanziale sostituibilità fra i farmaci della prima

categoria; l'esercizio della bioequivalenza si basa, infatti, proprio sulla ragionevole attesa di una sovrapponibilità terapeutica di prodotti che risultino tali. Alla stessa conclusione si arriva, per quanto concerne i biosimilari, relativamente al *comparability exercise*: corroborato peraltro da uno studio di non inferiorità terapeutica.

Per i farmaci appartenenti a queste due categorie è, quindi, ragionevole accettare che ci sia effettiva sostituibilità fra prodotti e che una procedura di gara possa effettivamente produrre risultati efficienti, nel senso di una riduzione del prezzo praticato.

In ogni caso, persino questo ultimo risultato può non essere scevro di problematicità.

Infatti, almeno per quanto concerne i farmaci equivalenti, la cui introduzione sul mercato data ormai vari anni, si registrano casi di *shortage* e la effettiva presenza sul mercato delle imprese è inferiore a quella che risulterebbe dalle richieste di autorizzazione in commercio.

In altri termini, il mantenimento di condizioni di concorrenza non è fatto scontato e automatico: il settore andrebbe attentamente monitorato, onde evitare ritorni verso forme di monopolio sostanziale.

Inoltre, l'assimilazione di questi prodotti a pure *commodities* (tanto si determina per effetto delle definizioni utilizzate per i prodotti equivalenti e biosimilari) determina competizioni di puro prezzo, che possono essere responsabili in prospettiva di fallimenti del mercato.

La più volte riconosciuta, da ultimo in sede europea, non sovrapponibilità fra il concetto di minor prezzo e quello di offerta economicamente più vantaggiosa, di conseguenza stenta a trovare una sua applicazione pratica in un segmento caratterizzato proprio dalla "perfetta" equivalenza terapeutica fra prodotti.

Le problematiche maggiori, nonché di interesse per il presente contributo, riguardano, però, il segmento dei farmaci coperti da protezione

brevettuale: si consideri che pur numericamente minoritari, sempre più rappresentano la parte predominante del costo sostenuto dal sistema.

Per questi prodotti, malgrado il riconoscimento di una protezione brevettuale, sembra manifestarsi una crescente propensione del sistema a mettere comunque in concorrenza fra loro i farmaci.

Sebbene "equivalenza" e "assimilabilità" non sembrano voler essere categorie pienamente sovrapponibili, in ambiti e con finalità diverse definiscono condizioni di sostanziale sostituibilità fra farmaci.

Secondo AIFA sono 13 le aree di "assimilabilità":

1. A02BC Inibitori della pompa acida (cosiddetti 'PPIs')
2. B01AB Eparinici
3. C09AA ACE inibitori non associati
4. C09BA ACE inibitori e diuretici
5. C09CA Antagonisti dell'angiotensina, non associati
6. C09DA Antagonisti dell'angiotensina e diuretici
7. C10AA Inibitori dell'HMgo CoA reduttasi (cosiddetti 'Statine')
8. C10BA Inibitori dell'HMgo CoA reduttasi in associazione
9. N06AB Inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina
10. R03AC Agonisti selettivi dei recettori beta2 adrenergici
11. R03AK Adrenergici associati a corticosteroidi
12. R03BB Anticolinergici
13. M05BA Bifosfonati

Si noti che il valore dei farmaci contenuti in tali ATC è di circa 3 miliardi di €, rimanendo sotteso che potrebbero quindi realizzarsi risparmi significativi in caso di sconti sui prezzi di cessione.

Ma la sostituibilità sopra citata si conferma nella misura in cui l'aggiudicazione della fornitura ad un prodotto o all'altro non cambia l'esito clinico-assistenziale: su questo le posizioni possono essere tendenzialmente diverse.

Ad un estremo troviamo quella per cui due molecole con indicazioni uguali, che abbiano dimostrato efficacia non statisticamente diversa (assenza di prove di superiorità) producono lo stesso esito e quindi sono sostituibili: questa sembra essere la posizione adottata da AIFA con la recente determina 458/2016.

Contro questa tesi si può addurre che gli studi clinici non sono mai condotti sulle popolazioni che vengono poi realmente trattate; ed inoltre che l'equivalenza è dimostrata solo su alcuni *endpoint* e per di più solo in media.

In altri termini, se anche gli studi clinici non evidenziassero differenze significative sugli *endpoint* prescelti, ma dovessero ad esempio indicare l'esistenza di specificità differenziate (ad esempio diversi effetti avversi su sottopopolazioni), anche qualora tali diversità si compensino nella valutazione complessiva, giustificando la negoziazione di prezzi uguali, non ci sarebbe perfetta sostituibilità in relazione al singolo paziente.

Se queste osservazioni risultano accettabili, allora principi attivi diversi non sono comunque “uguali” e quindi non necessariamente sostituibili.

La più frequente contro deduzione a questa tesi è che pur essendoci potenziali differenze, non essendo statisticamente colte dai trial, non c'è a priori possibilità da parte del medico di utilizzarle per ottimizzare gli esiti.

La questione è evidentemente complessa e “sottile”, ed essenzialmente ideologica: si ritiene, o meno, che il professionista sanitario abbia la capacità di un “*fine tuning*” della terapia, ovvero di prescrivere ai pazienti quello con il meccanismo di azione più adatto alle loro caratteristiche individuali?

Dare una risposta scientifica alla domanda non è facile, anche perché gli studi tesi a dimostrare se il “*fine tuning*” sia efficace o meno sono quasi assenti e, comunque, di difficilissima realizzazione.

In definitiva, a seconda della propensione ad una lettura più o meno “ortodossa” del principio della *Evidence Based Medicine*, si determinano scenari affatto sovrapponibili.

Se prevale la convinzione che sia efficiente lasciare al medico la scelta ultima della molecola, ovviamente fra quelle appropriatamente utilizzabili in un certo quadro clinico, allora le quantità di un farmaco o di un altro da acquistare sono legate ad aspetti epidemiologici e alla esperienza del medico, presumibilmente non replicabili con una procedura di gara: se è il clinico a determinare i volumi (si aggiunga: indipendentemente da valutazioni di costo), le aziende non avranno evidentemente alcun incentivo a offrire i loro prodotti a prezzi diversi da quelli ufficialmente negoziati.

Qualora, invece, si ritenga che per alcune popolazioni l'uso di un farmaco piuttosto che di un altro non produca esiti differenti, diventa invero efficiente metterli a gara, scontando così un prezzo presumibilmente minore.

La posizione pragmaticamente assunta da AIFA sembra l'ammissione di una non perfetta sostituibilità, o meglio una perfetta sostituibilità limitata a una quota del mercato.

In questo senso va l'indicazione di prevedere una quota minima di riserva del 20% per garantire la possibilità ai clinici di ottenere uno specifico principio attivo che ritengono sia necessario per uno specifico paziente. Ovviamente è da verificare, di volta in volta, se la quota "riservata" sia effettivamente sufficiente a garantire la salvaguardia del principio per cui la condizione è posta.

Di certo tale "posizione" genera fattispecie nuove, in quanto impone (almeno in via di principio) di definire prima di tutto il perimetro del mercato, ovvero dei pazienti per cui la sostituibilità è ritenuta "perfetta".

Allo stesso tempo sono doverose alcune osservazioni aggiuntive che hanno un contenuto potenzialmente critico.

Intanto la suddetta determinazione non appare scontata, nella misura in cui un prerequisito per l'equivalenza terapeutica è che i farmaci abbiano le stesse indicazioni. Definire quindi le sottopopolazioni che possono beneficiare

solo, o maggiormente, di un determinato principio attivo diventa questione complessa e comunque con un contenuto eminentemente clinico.

Si noti, poi, che la determinazione di una condizione di equivalenza terapeutica, lapalissianamente, determina una perdita di valore del brevetto: ne segue che è aspetto sostanziale la chiara definizione delle condizioni di perfetta sostituibilità; tra l'altro "dubbi" o residue indeterminanze su questo punto finirebbero per cozzare con il principio, giuridicamente affermato anche a livello EU, per cui l'offerta economicamente più vantaggiosa non coincide con quella a minor prezzo, a meno che le "qualità" si possano ritenere identiche.

Va aggiunto che l'implicita perdita di valore che si genera, plausibilmente genererà effetti sulla negoziazione del prezzo: è infatti possibile che l'aumento di rischi di mercato induca le aziende a scontare a priori "la perdita", aumentando quindi le richieste iniziali sul prezzo al fine di sfruttare i periodi di "effettivo" monopolio.

Da ultimo, appare piuttosto evidente che esiste una contraddizione ove si verifichi che due molecole vengano dichiarate "terapeuticamente equivalenti", avendo però precedentemente negoziato prezzi diversi con AIFA: in tal caso si dovrebbe, infatti, supporre che questo implichi una diversa valutazione da parte dell'Agenzia del loro "valore", in qualche modo sancendone la non perfetta sostituibilità: non si vede quale altra valutazione, che non l'efficacia terapeutica e la sicurezza, possa giustificare un diverso *pricing* a parità di indicazione, forma di somministrazione, etc.

2.4. La questione dei costi di transazione

Per costi di transazione intendiamo qui quelli legati all'implementazione del processo che porta alla definitiva acquisizione di un prodotto e quindi all'effettivo accesso del paziente alla opportunità terapeutica.

Tutto il processo sopra descritto è mirato, fra l'altro, all'efficienza dell'approvvigionamento: sembra quindi lecito domandarsi se l'attuale regolamentazione risulti in ultima istanza davvero efficiente.

La questione è decisamente più "lineare" rispetto a quelle affrontate precedentemente, ma può avere un peso determinante nella valutazione finale dell'assetto regolatorio.

Osserviamo propedeuticamente che ogni fase prevede costi sia per la parte pubblica, che per le aziende coinvolte.

Semplificando al massimo, consideriamo solo la fase di negoziazione nazionale e poi quella decentrata localmente (prescindiamo per comodità dai numerosi passaggi intermedi, fra cui quelli regionali).

La fase di negoziazione nazionale implica per la parte pubblica lo studio del dossier registrativo e quindi l'implementazione di un processo valutativo che si conclude con la decisione sulla rimborsabilità e il prezzo.

Evidentemente determina costi in larga misura in capo all'AIFA.

I costi sono certamente maggiori per le aziende produttrici che ovviamente sono chiamate a prevedere la stesura del dossier e il supporto in funzione del processo valutativo; ma il costo sostanziale deriva implicitamente dal tempo di completamento del processo, che è di parecchi mesi, e quindi dal ritardo nell'accesso al mercato.

Le procedure di gara locali (o quanto meno regionali), implicano a loro volta costi, sia per parte pubblica che aziendale, legati alla stesura dei capitolati e delle offerte, all'espletamento delle procedure di valutazione, alla gestione di eventuali contenziosi etc..

Sebbene, per nostra conoscenza mai valutati, tali costi sembrano poter essere assolutamente rilevanti e solo in parte ridotti dal crescente ricorso a gare centralizzate di area vasta, regionali o nazionali.

Posto che le due fasi in qualche modo si sovrappongono, almeno nella determinazione del prezzo, la questione (almeno in via di principio) diventa se i costi sostenuti siano “ripagati” da guadagni di efficienza.

In termini pragmatici: i costi della negoziazione locale sono ripagati dalle riduzioni di prezzo rispetto a quelli ufficiali? O meglio ancora: esistono ragioni per cui la negoziazione locale possa determinare riduzioni di prezzo che non sarebbero ottenibili a livello di negoziazione nazionale?

Su questo ultimo punto la risposta sembra poter essere affermativa, per ragioni peraltro non del tutto scontate: in sostanza, perché i prezzi determinati a livello nazionale (e con essi gli sconti rispetto agli altri Paesi) sono più evidenti e di conseguenza confliggono con le politiche di discriminazione di prezzo utilizzate dalle aziende farmaceutiche a livello mondiale, mentre l'informazione regionale tende a rimanere circoscritta.

Ovviamente si potrebbe ragionare all'opposto, immaginando di evitare duplicazioni eliminando la fase di negoziazione centrale del prezzo: ipotesi che certamente comporterebbe vantaggi non indifferenti alle aziende in termini di tempi di accesso al mercato.

Il principale ostacolo sembra qui essere il combinato disposto della normativa sui LEA e sui tetti di spesa, che implica un “arbitro” nazionale che attesti la congruenza del prezzo rispetto alla capienza del budget farmaceutico.

In effetti quella del tetto di spesa esplicito è una peculiarità in larga misura italiana, che ha permesso per alcuni anni una *governance* del settore certamente efficace, ma che segna oggi il passo, evidenziando crescenti limiti pratici (doppi tetti, duplicazione di ruoli etc) e teorici (implicando una politica sanitaria a silos).

In definitiva, sembra auspicabile una riflessione complessiva sul processo di determinazione dei prezzi di cessione al SSN, rivalutando la complessiva efficienza dei processi oggi in atto: sembra infatti discutibile l'assetto attuale,

che implica di fatto alcune duplicazioni, specialmente in tema di negoziazione.

2.5. Riflessioni finali

Quanto sopra attesta la complessità della materia e, ancor più, la necessità di rivedere la *governance* complessiva del settore.

Il contributo non approfondisce le singole tematiche, ma suggerisce varie possibili chiavi di lettura del fenomeno. Senza pretesa di esaustività citiamo le seguenti, rimandando ai successivi contributi per una loro trattazione.

- Sul versante farmacologico, è davvero possibile definire condizioni di assimilabilità che implicino, almeno a priori, una ragionevole certezza di invarianza degli esiti, variando la distribuzione del consumo delle singole molecole?
- Su quello clinico, è possibile per il medico definire in modo attendibile la quantità delle varie molecole necessarie per specifiche condizioni individuali, onde evitare pregiudizio all'esito clinico e assistenziale?
- Su quello giuridico normativo, quando la gara pubblica è davvero necessaria e quando, invece, può rischiare di rappresentare una violazione della protezione brevettuale? E quanto è giuridicamente accettabile la creazione di differenze geografiche di accesso in funzione dei diversi esiti delle aggiudicazioni?
- Sul versante del *public procurement*, quali indicazioni possono rendere efficiente il processo di gara, evitando possibili fallimenti di mercato e senza sacrificare il diritto a ricevere il miglior trattamento, in base alle proprie caratteristiche individuali, fra quelli rimborsati dal SSN?

- Sul versante aziendale, quali sono le alternative perseguibili dal farmacista ospedaliero per coniugare LEA e rispetto dei budget?

3. Le procedure di evidenza pubblica per l'acquisto di farmaci da parte delle amministrazioni sanitarie: aspetti peculiari e nodi critici.

Guerino Fares³

Nel sistema dei contratti pubblici, un ambito quantitativamente significativo è rappresentato dalle gare per l'affidamento dei servizi di fornitura dei farmaci.

La necessità di approvvigionarsi di tali prodotti da parte delle strutture sanitarie, acquistandone lo specifico fabbisogno da esse rilevato, giustifica il largo ricorso alle procedure di evidenza pubblica per la realizzazione delle finalità istituzionali da parte delle strutture stesse.

Il presente contributo è volto ad evidenziare, a partire dal piano soggettivo, le ragioni fondanti l'obbligo di indizione delle gare pubbliche per l'acquisto di farmaci (quali soggetti ne sono sottoposti e perché), quali siano le regole da osservare nelle dinamiche procedurali e a quale decisore pubblico spetti di stabilirle (Stato/Regioni, legislatore/organo amministrativo, etc.), quali linee interpretative e quali problematiche siano enucleabili dall'esame della giurisprudenza, quale contributo abbiano fornito in materia le autorità competenti *ratione materiae* (Agenzia Italiana del Farmaco - AIFA e Autorità Garante della Concorrenza e del Mercato - AGCM), quali siano i valori in campo e i fattori condizionanti la ricerca del giusto punto di equilibrio e contemperamento fra di essi (tutela della concorrenza, libertà prescrittiva del medico, libertà di cura, continuità terapeutica, contenimento della spesa, garanzia dei LEA, negoziazione dei prezzi, centralizzazione degli acquisti, classificazione dei farmaci, ruolo dei brevetti).

³ Università degli studi di Roma 3

3.1. I soggetti obbligati alle procedure di evidenza pubblica e l'organismo di diritto pubblico

Per stabilire quali soggetti dell'ordinamento siano tenuti a bandire gare pubbliche per l'acquisizione di prodotti farmaceutici senza poter ricorrere a formule tipiche dell'autonomia privata quale l'acquisto diretto da questo o quel produttore secondo lo schema tipico proprio della trattativa privata, occorre rifarsi alla nozione di organismo di diritto pubblico.

Si tratta di una nozione avente carattere funzionale (assicurare l'osservanza della disciplina contenuta nelle direttive europee sugli appalti pubblici n. 17 e n. 18 del 2004, oggetto di recente revisione ad opera delle direttive nn. 23, 24 e 25 del 2014) e di trasversale applicazione (essendo indifferente alle qualificazioni che nei singoli casi presi in esame i singoli Stati membri abbiano formalmente impresso a questo o a quel soggetto, etichettandolo come avente natura privatistica o pubblicistica).

Al ricorrere congiunto di tre requisiti, qualsiasi soggetto operante nello spazio giuridico della UE, quale che ne sia la natura attribuitagli dal sistema giuridico di appartenenza, va considerato organismo di diritto pubblico e deve procedere all'approvvigionamento dei beni e servizi occorrenti allo svolgimento delle sue funzioni attraverso procedure di evidenza pubblica.

I tre requisiti perché una entità vada qualificata come soggetto sostanzialmente pubblico ai fini dell'obbligo di bandire gare per l'acquisto di beni e servizi sono, in particolare: a) l'essere stato, il soggetto, istituito per soddisfare specificatamente esigenze di interesse generale, aventi carattere non industriale o commerciale; b) il possesso delle personalità giuridica; c) il controllo finanziario o gestorio (finanziamento per la maggior parte dallo Stato, dalle autorità regionali o locali o da altri organismi di diritto pubblico, o gestione posta a vigilanza di tali autorità o organismi, o composizione dell'organo di amministrazione, direzione o vigilanza tale per cui i suoi membri siano per più

della metà designati dallo Stato, da autorità regionali o locali o da altri organismi di diritto pubblico).

L'interpretazione prevalente dei tratti caratteristici della figura consente di evidenziarne la sua ragion d'essere nel fine di salvaguardare il rispetto delle norme dei Trattati UE sulle libertà fondamentali, in primis la libertà di concorrenza, del principio di parità di trattamento fra le imprese, nonché del vincolo di efficiente utilizzo delle risorse pubbliche: obiettivi potenzialmente suscettibili di essere pregiudicati in tutti i casi in cui sia riscontrabile l'assenza del rischio d'impresa nella gestione dell'attività, poiché l'organismo acquirente del bene o servizio non segue le logiche tipiche dell'impresa privata, non opera in condizioni normali di mercato e versa in uno stato di stretta dipendenza dall'autorità pubblica tale da influenzare le sue decisioni in materia di affidamento di commesse pagate con risorse pubbliche, determinandosi il rischio che considerazioni diverse da quelle economiche guidino le sue scelte al riguardo e che alcuni offerenti o categorie di offerenti siano preferiti rispetto agli altri generando proprio quegli ostacoli alla libera circolazione dei servizi e delle merci che l'applicazione delle direttive europee si prefiggono di evitare.

Nello specifico, l'opportunità del ricorso a procedure di evidenza pubblica nel contesto del mercato farmaceutico è stata da ultimo sottolineata dal Presidente dell'AGCM nella sua recente Audizione del 2 marzo 2016 alla XII Commissione Affari Sociali della Camera dei Deputati: «in una prospettiva pro-concorrenziale è pacifico che un equilibrato confronto tra domanda e offerta comporti benefici di welfare generale; in quei casi in cui è possibile che gli acquisti di prodotti farmaceutici avvengano attraverso procedure ad evidenza pubblica, si avranno garanzie di trasparenza dei prezzi e si eviteranno asimmetrie informative. Ovviamente ci si deve chiedere che tipo di ruolo possono avere le procedure di gara in contesti in cui la fornitura di alcuni farmaci sul territorio nazionale avviene in condizioni di monopolio da parte di una unica impresa titolare di AIC».

In effetti, l'approvvigionamento di farmaci a mezzo di procedure di gara è volto al conseguimento di maggiori risparmi di spesa possibili sulla base del confronto concorrenziale fra le aspiranti imprese fornitrici, salvo i casi in cui il bene oggetto di fornitura sia coperto da esclusiva commerciale: solo, infatti, dopo la scadenza dell'esclusiva potrà svilupparsi la competizione tra l'operatore prima esclusivista e i nuovi produttori del farmaco o dei farmaci equivalenti il cui prezzo va tendenzialmente assunto come valore economico a base d'asta.

La casistica mostra come l'AGCM sia sovente chiamata a istruire pratiche e ad assumere determinazioni consequenziali davanti a segnalazioni di possibili limitazioni della concorrenza legate alla distribuzione all'ingrosso di prodotti farmaceutici, o al rilevante aumento del prezzo di alcuni farmaci di classe A dovuto alla richiesta di riclassificazione presentata ad AIFA da parte dell'impresa produttrice, o alla gestione delle procedure di gara da parte delle aziende sanitarie o ospedaliere, o alla gestione dei prontuari ospedale-territorio (PHT), o alla lamentata esistenza di ostacoli all'accesso al mercato di imprese produttrici di farmaci generici (equivalenti) o biosimilari. A quest'ultimo riguardo, si sono verificate ipotesi in cui la contestazione investiva la scelta di porre in concorrenza fra loro medicinali biotecnologici e specialità biosimilari in lotti distinti anziché in unico lotto (opzione, quest'ultima, tacciata di restringere ingiustificatamente la concorrenza tra farmaci biologici e biosimilari e, di conseguenza, impedire l'ottenimento di ingenti risparmi di spesa pubblica), e ipotesi in cui l'Autorità ha dovuto chiarire che l'eventuale previsione di esclusive di acquisto di farmaci originator deve essere sempre parametrata a criteri oggettivi (es. percentuale di pazienti già in trattamento vs. pazienti *drug naive*) e per quanto possibile sempre assoggettabile a successive revisioni, in vista dello sviluppo di un più ampio confronto competitivo con i farmaci biosimilari, sul presupposto – valorizzato dalla Commissione UE – secondo cui la disponibilità di biosimilari migliora la

concorrenza e può contribuire ad ampliare la platea dei pazienti che possono accedere ai farmaci biologici, contribuendo alla sostenibilità dei sistemi sanitari europei.

Per altro verso, entrano in gioco i sistemi di acquisizione centralizzata e dinamica di beni e servizi da parte dei soggetti sostanzialmente pubblici (sono tali anche le strutture private autorizzate ed accreditate con il SSN): in questo contesto si inseriscono le tendenze normative sempre più orientate nel senso di rendere obbligatorio il ricorso alle centrali di committenza regionali o nazionali, nella prospettiva di aggregare la domanda da parte degli enti interessati per poter ottenere migliori prezzi e condizioni di fornitura: è stato osservato, in proposito e con riguardo al settore qui in esame, che l'utilizzo di sistemi centralizzati per l'acquisto di prodotti farmaceutici appare suscettibile di sviluppare pressioni concorrenziali significative sulle offerte di prezzo e, insieme, consentire alle stazioni appaltanti di cogliere in maniera flessibile le migliori opportunità di mercato, tanto più a fronte di shock nelle condizioni di mercato che, nel comparto farmaceutico, conseguono alla scadenza di un'esclusiva commerciale.

Punto di partenza è il bisogno di far fronte a finalità di razionalizzazione degli acquisti e di contenimento della spesa sanitaria. E attraverso le centrali di committenza la contrattazione viene notoriamente accentrata in pochi enti o amministrazioni col duplice vantaggio di affrancare gli enti minori (soprattutto gli enti locali) dagli oneri crescenti che sono imposti dalla normativa europea e di spuntare prezzi più vantaggiosi in ragione della concentrazione in un solo soggetto della domanda di beni e servizi. Al tempo stesso, «la scelta di aggregare la domanda dovrebbe, da un lato, aumentare la forza contrattuale delle aziende sanitarie e, dall'altro, consentire consistenti risparmi di spesa, attraverso la ripartizione dei costi e il monitoraggio dei fabbisogni» (Corte Cost., sent. 18 aprile 2007 n. 162).

3.2. Il riparto di competenze legislative ed amministrative in materia di commercializzazione ed erogazione dei farmaci

Dal quadro normativo di riferimento, e in particolare dall'esame delle disposizioni rilevanti in materia farmaceutica, si ricava il principio secondo cui la classificazione dei farmaci e la regolamentazione del relativo regime di dispensazione sono definite dalle leggi statali per garantire l'uniformità sul territorio nazionale delle modalità di prescrizione e impiego dei farmaci medesimi. Le disposizioni statali, a loro volta, rinviano, per l'applicazione del principio, alle indicazioni di dettaglio contenute nell'atto con il quale l'AIFA autorizza l'immissione in commercio del farmaco o principio attivo.

Invero, il legislatore statale, nell'esercizio della sua competenza concorrente in materia di tutela della salute ai sensi dell'art. 117, comma 3, Cost., è più volte intervenuto per individuare i principi fondamentali volti a regolare le modalità di immissione in commercio e di somministrazione dei farmaci.

L'art. 3, comma 1, d.l. 17 febbraio 1998 n. 23 (conv. in l. 8 aprile 1998 n. 94) stabilisce che «il medico, nel prescrivere una specialità medicinale o altro medicinale prodotto industrialmente, si attiene alle indicazioni terapeutiche, alle vie e alle modalità di somministrazione previste dall'autorizzazione all'immissione in commercio», per l'appunto rilasciata dall'AIFA.

L'art. 6, comma 1, d.lgs.vo 24 aprile 2006 n. 219 stabilisce che nessun medicinale può essere immesso in commercio sul territorio nazionale senza aver ottenuto la prescritta autorizzazione comunitaria o dell'AIFA e specifica (comma 2) che, quando per un medicinale è stata rilasciata la suddetta autorizzazione, «ogni ulteriore dosaggio, forma farmaceutica, via di somministrazione e presentazione, nonché le variazioni ed estensioni sono ugualmente soggetti ad autorizzazione ai sensi dello stesso comma 1».

L'art. 87 dello stesso d.lgs.vo n. 219/2006 precisa, poi, che la classificazione del medicinale in una specifica categoria avviene all'atto del rilascio dell'autorizzazione o successivamente, previa nuova valutazione dell'AIFA. Per quanto riguarda, in particolare, i medicinali vendibili al pubblico su prescrizione di specialisti o di centri ospedalieri, l'art. 93 chiarisce che rientrano in tale categoria «i medicinali che, sebbene utilizzabili anche in trattamenti domiciliari, richiedono che la diagnosi sia effettuata in ambienti ospedalieri o in centri che dispongono di mezzi di diagnosi adeguati, o che la diagnosi stessa e, eventualmente, il controllo in corso di trattamento sono riservati allo specialista» (comma 1) e precisa che «i medicinali di cui al comma 1 devono recare sull'imballaggio esterno o, in mancanza di questo, sul confezionamento primario, dopo le frasi: “da vendersi dietro presentazione di ricetta medica”, o “da vendersi dietro presentazione di ricetta medica utilizzabile una sola volta”, la specificazione del tipo di struttura o di specialista autorizzato alla prescrizione» (comma 2).

L'art. 8 dello stesso d.lgs.vo n. 219/2006 disciplina, dal canto suo, la procedura e i contenuti della domanda di autorizzazione di immissione in commercio dei farmaci, prevedendo che il richiedente debba presentare all'AIFA una apposita domanda per ottenere che un farmaco possa essere commercializzato per specifiche indicazioni terapeutiche (cosiddetto uso on label). La norma, dunque, non riguarda l'erogazione dei farmaci off label, perché quest'ultima corrisponde, invece, all'uso del farmaco – a carico del SSN – per indicazioni terapeutiche diverse da quelle indicate nell'AIC e, dunque, non autorizzate secondo la procedura regolata dal citato art. 8.

Alla predisposizione e all'aggiornamento della lista di farmaci off label rimborsabili dal SSN provvede, ad ogni modo, la stessa AIFA in forza dell'art. 1, comma 4, d.l. 21 ottobre 1996 n. 536 (conv. in l. 23 dicembre 1996 n. 648): l'Agenzia decide sulle proposte di inserimento dei farmaci off label nella lista, sulla base di un apposito parere della Commissione consultiva tecnico

scientifica (art. 2, comma 2), con un provvedimento di inserimento (art. 5, comma 1) che autorizza l'erogazione del farmaco a carico del SSN per indicazioni terapeutiche diverse da quelle riportate nell'AIC, senza che questo, comunque, possa costituire una dispensa dalla richiesta di AIC in relazione a siffatte indicazioni terapeutiche, per le quali può essere sempre, infatti, presentata domanda ai sensi dell'art. 6, comma 2, del d.lgs.vo n. 219/2006; detto provvedimento di inserimento deve tenere conto della non sussistenza di una "valida alternativa terapeutica", secondo quanto stabilito dall'art. 1, comma 4, d.l. n. 536/1996, e ciò richiede la ricognizione da parte dell'AIFA delle evidenze cliniche riconosciute dalla comunità scientifica a livello nazionale e internazionale, nonché la valutazione dei dati relativi alla spesa farmaceutica dei medicinali da inserire nell'elenco. Come evidenziato dalla Corte Costituzionale (sent. 29 maggio 2014 n. 151), il criterio della "valida alternativa" presuppone la comparazione da parte dell'AIFA "equivalenti" sotto il profilo sia medico-scientifico, sia economico, atteso che un farmaco alternativo da un punto di vista medico-scientifico potrebbe non essere una valida alternativa terapeutica quando non garantisca – dal punto di vista economico-finanziario – una sua efficiente utilizzazione a carico del SSN in termini di rapporto numerico tra dosi acquistabili del farmaco e pazienti curabili, così realizzando condizioni economicamente non accettabili e discriminatorie tali da limitare l'accesso alle cure e, dunque, ledere la tutela del diritto alla salute costituzionalmente garantito.

Successivamente, allo scopo di circoscrivere ulteriormente le condizioni in base alle quali è possibile fare ricorso a medicinali per indicazioni terapeutiche diverse da quelle autorizzate, il legislatore statale, attraverso l'art. 2, comma 348, l. 24 dicembre 2007 n. 244, ha stabilito che «in nessun caso il medico curante può prescrivere, per il trattamento di una determinata patologia, un medicinale di cui non è autorizzato il commercio quando sul proposto impiego del medicinale non siano disponibili almeno dati favorevoli

di sperimentazioni cliniche di fase seconda. Parimenti, è fatto divieto al medico curante di impiegare, ai sensi dell'articolo 3, comma 2, del decreto-legge 17 febbraio 1998 n. 23... un medicinale industriale per un'indicazione terapeutica diversa da quella autorizzata ovvero riconosciuta agli effetti dell'applicazione dell'articolo 1, comma 4, del decreto-legge 21 ottobre 1996 n. 536... qualora per tale indicazione non siano disponibili almeno dati favorevoli di sperimentazione clinica di fase seconda».

La medesima legge, all'art. 2, comma 349, ha attribuito alla Commissione tecnico-scientifica dell'AIFA, in sostituzione della Commissione unica del farmaco, la competenza di valutare, «oltre ai profili di sicurezza, la presumibile efficacia del medicinale, sulla base dei dati disponibili delle sperimentazioni cliniche già concluse, almeno di fase seconda»: competenza, quest'ultima, che deve essere esercitata proprio in riferimento alle decisioni da assumere ai sensi dell'articolo 1, comma 4, d.l. n. 536/1996.

Va segnalata, in proposito, la sentenza 12 gennaio 2011 n. 8 della Corte Costituzionale, emessa in merito ad una norma regionale attributiva del potere alla Regione di prevedere, in fase di aggiornamento del Prontuario terapeutico regionale e avvalendosi della Commissione regionale del farmaco, l'uso di farmaci anche al di fuori delle indicazioni registrate nell'autorizzazione all'immissione in commercio, quando tale estensione consenta, a parità di efficacia e di sicurezza rispetto a farmaci già autorizzati, una significativa riduzione della spesa farmaceutica a carico del Servizio sanitario nazionale e tuteli la libertà di scelta terapeutica da parte dei professionisti del SSN. Ebbene, la Corte ha rilevato il contrasto tra le disposizioni statali e la norma regionale, dichiarando quest'ultima costituzionalmente illegittima in quanto individuante condizioni diverse rispetto a quelle stabilite dal legislatore per l'uso dei farmaci al di fuori delle indicazioni registrate nell'AIC. In particolare, laddove le disposizioni statali circoscrivono il ricorso ai farmaci cd. off label a condizioni eccezionali e ad ipotesi specificamente

individuata, la norma regionale – sebbene nel perseguimento di obiettivi di contenimento della spesa – introduce una disciplina generalizzata in ordine all'indicato utilizzo dei farmaci, rimettendo i criteri direttivi alla Commissione regionale del farmaco, così eludendo il ruolo che la legislazione statale attribuisce all'AIFA nella materia considerata.

Nella stessa giurisprudenza costituzionale si rinvengono affermazioni significative in materia: come quella che per cui competono allo Stato le responsabilità, attraverso gli organi tecnico-scientifici della sanità, con riguardo alla sperimentazione e alla certificazione d'efficacia, e di non nocività, delle sostanze farmaceutiche e del loro impiego terapeutico a tutela della salute pubblica (sent. 26 maggio 1998 n. 185); o che un intervento sul merito delle scelte terapeutiche in relazione alla loro appropriatezza non potrebbe nascere da valutazioni di pura discrezionalità politica dello stesso legislatore, bensì dovrebbe prevedere l'elaborazione di indirizzi fondati sulla verifica dello stato delle conoscenze scientifiche e delle evidenze sperimentali acquisite, tramite istituzioni e organismi - di norma nazionali o sovranazionali - a ciò deputati (sempre al fine di assicurare la protezione della salute pubblica, sent. 26 giugno 2002 n. 282).

Tirando le fila del discorso, va preso atto che la materia della commercializzazione, somministrazione, prescrizione, acquisto e distribuzione dei prodotti farmaceutici attiene certamente alla determinazione dei livelli essenziali delle prestazioni concernenti diritti civili e sociali ex art. 117, comma 2, lett. m, Cost., rientrando l'erogazione di farmaci nei livelli essenziali di assistenza (LEA), il cui godimento è assicurato a tutti in condizioni di uguaglianza sull'intero territorio nazionale, e anche alla materia dell'ordinamento civile, giacché, per i prodotti farmaceutici, vige il sistema del prezzo contrattato, in forza del quale l'eventuale modifica delle quote di spettanza dovute alle aziende farmaceutiche, ai grossisti e ai farmacisti è rimessa «all'autonomia contrattuale dei soggetti del ciclo produttivo e

distributivo attraverso convergenti manifestazioni di volontà» (così Corte Cost., sent. 13 novembre 2009 n. 295). Gli altri ambiti materiali potenzialmente interessati sono quelli della tutela della salute (cui è da ricondurre l'organizzazione del servizio farmaceutico, come chiarito dalla sent. 10 marzo 2006 n. 87) e del coordinamento della finanza pubblica, oggetto sempre di competenza legislativa concorrente, connesso alle finalità di riduzione della spesa per il Servizio sanitario nazionale.

La compresenza delle descritte competenze concorrenti ed esclusive statali impone di verificare, di volta in volta, come il legislatore statale abbia, in concreto, esercitato, nel settore dei farmaci destinati all'utilizzazione nel Servizio sanitario nazionale, la propria competenza in tema di LEA: evidente essendo, infatti, che il limite della competenza esclusiva statale appena ricordata rispetto alla competenza legislativa concorrente in tema di tutela della salute può essere relativamente mobile e dipendere concretamente dalle scelte legislative operate (in tal senso, sent. 11 luglio 2008 n. 271). A tal riguardo, la stessa Corte Costituzionale, dopo aver premesso che l'erogazione dei farmaci rientra nei livelli essenziali di assistenza, ha affermato come il legislatore nazionale non escluda affatto che, nell'ambito dei LEA, che pure hanno una generale finalizzazione di tipo egualitario, una Regione possa differenziare per il suo territorio il livello di rimborsabilità dei farmaci, purché la eventuale determinazione amministrativa regionale sia preceduta dal procedimento individuato dall'art. 6, comma 1, d.l. n. 347/2001, e sempre che la Regione operi al fine del contenimento della propria spesa farmaceutica, venendo frequentemente in gioco l'esigenza di coniugare una necessaria opera di contenimento della spesa farmaceutica con la garanzia che continuino ad erogarsi a carico del Servizio sanitario nazionale i farmaci reputati, secondo un apprezzamento tecnico-scientifico, idonei a salvaguardare il diritto alla salute degli assistiti (sent. 11 febbraio 2010 n. 44).

3.3. Un concetto giuridico indeterminato: l'equivalenza terapeutica sotto la lente del giudice amministrativo

È controverso a chi competano gli accertamenti in ordine alla equivalenza terapeutica fra medicinali contenenti principi attivi diversi.

Fino a tempi recenti, mancava nel nostro ordinamento una norma che obbligasse le Regioni ad attenersi alle valutazioni dell'AIFA nell'adoptare decisioni basate sul principio dell'equivalenza terapeutica: con la sola eccezione dell'art. 6, comma 2-bis, d.l. 18 settembre 2001 n. 347 (conv. in l. 16 novembre 2001 n. 405) e s.m.i., il quale vieta alle Regioni di far leva sull'anzidetto principio per escludere totalmente o in parte, attraverso autonome misure, determinati farmaci dalla rimborsabilità. Invero, le Regioni possono provvedere alla esclusione dei soli farmaci che la Commissione unica del farmaco (e, dopo l'istituzione dell'AIFA, la Commissione consultiva tecnico-scientifica dell'Agenzia) abbia individuato come non rimborsabili in relazione al loro ruolo non essenziale e alla presenza fra i medicinali concedibili di prodotti aventi attività terapeutica sovrapponibile (commi 1 e 2), mentre sono nulli i provvedimenti regionali assunti in difformità a quanto deliberato da CUF o AIFA (comma 2-bis).

Con portata evidentemente innovativa, l'art. 13-bis, comma 1, d.l. 18 ottobre 2012 n. 179 (conv. in l. 17 dicembre 2012 n. 221) ha stabilito che «nell'adoptare eventuali decisioni basate sull'equivalenza terapeutica fra medicinali contenenti differenti principi attivi, le regioni si attengono alle motivate e documentate valutazioni espresse dall'AIFA»: si delinea, in tal modo, un procedimento che prevede solo l'obbligo delle Regioni di acquisire il parere dall'AIFA, senza obbligare quest'ultima ad aprire una fase partecipativa prima di far esprimere sul punto la Commissione tecnico-scientifica.

Come debba definirsi la c.d. equivalenza terapeutica è operazione impegnativa e quesito di non poco conto, che si è posta nella prassi con

riferimento ad una pluralità di tipologie di farmaci: eparine, tossine botuliniche, sartani, inibitori della pompa protonica, etc...

Secondo una prospettazione, si potrebbe ritenere che non avendo il legislatore definito il concetto di “equivalenza terapeutica tra medicinali contenenti differenti principi attivi”, a tale compito sia tenuta a supplire l’AIFA, definendo tanto il concetto e le modalità di dimostrazione di tale equivalenza, quanto l’approccio metodologico da seguire sotto il profilo delle evidenze scientifiche da prendere in considerazione e i parametri da rispettare: ciò al fine di orientare le Regioni e le Province autonome nel momento in cui formulano la richiesta di parere all’AIFA e, al contempo, vincolare la Commissione Tecnico Scientifica di quest’ultima nelle singole valutazioni.

Una tale posizione semplificherebbe, invero, il lavoro della Commissione Tecnico Scientifica, fornendo, per altro verso, un buon criterio di orientamento agli organi regionali di governo. Tuttavia, valorizzando la premessa per cui una simile condizione non è prevista da alcuna norma, parte della giurisprudenza ne ha tratto la conclusione che «rientra nella discrezionalità tecnica dell’AIFA decidere di dettare o meno criteri aprioristici per l’individuazione di farmaci che possano essere ritenuti terapeuticamente equipollenti, pur avendo principi attivi differenti»; per dedurne l’ulteriore corollario della legittimità delle Linee Guida AIFA del 6 marzo 2014 pur avendo queste omissive di definire la nozione e le modalità di dimostrazione dell’equivalenza terapeutica fra diversi principi attivi e di prevedere l’approccio metodologico da seguire e i relativi parametri di riferimento, essendosi preoccupate soltanto di dettare il procedimento da seguire per rendere il prescritto parere da parte dell’Agenzia e la relativa tempistica.

Nella stessa pronuncia del Tar Lazio si evidenzia come quanto sopra precisato non toglie che una definizione universalmente applicabile di equivalenza terapeutica tra medicinali con principi attivi diversi sia utile e possa portare ad una applicazione della disciplina introdotta dal comma 11 ter

dell'art. 15, d.l. n. 95 del 2012 più razionale e, soprattutto, più idonea allo scopo perseguito dal legislatore, che è assicurare maggiore uniformità sul territorio dello Stato, eliminando le differenze, a volte sensibili, che si registrano tra Regione e Regione sull'equivalenza tra farmaci e quindi, di riflesso, sui livelli di assistenza sanitaria.

In proposito, viene ricordato come la CTS di AIFA stia lavorando all'elaborazione di un documento che, nel vuoto legislativo, esterni i criteri e i requisiti che medicinali contenenti principi attivi diversi devono, in linea di principio, presentare affinché tra gli stessi possa essere riconosciuta un'equivalenza terapeutica. Cionondimeno, l'urgenza dell'AIFA di provvedere, in doverosa ottemperanza alla previsione normativa e per non bloccare l'attività delle Regioni, e in particolare l'approvvigionamento di farmaci con procedure ad evidenza pubblica per le strutture sanitarie pubbliche, giustifica la decisione di non attendere l'approvazione del nuovo documento e di rendere egualmente, in sua mancanza, i pareri ai sensi del citato art. 15.

La giurisprudenza ha affrontato la questione prevalentemente, se non esclusivamente, in riferimento a controversie inerenti l'equivalenza tra farmaci biologici e biosimilari inerenti gare di pubbliche forniture, laddove l'equivalenza è stata per lo più negata, dovendo la stazione appaltante di volta in volta individuare ciascun farmaco concorrente e la relativa composizione, nonché le specifiche indicazioni terapeutiche per le quali il medesimo è messo in concorso con l'altro (ex multis Consiglio di Stato sez. V, 9 dicembre 2009, n. 7690; T.A.R. Emilia Romagna sez. II, 2 gennaio 2009, n. 1; T.A.R. Sardegna sez. I, 15 febbraio 2011, n. 136) e decidere se porli in gara con lotti separati (T.A.R. Friuli Venezia Giulia, 7 giugno 2012, n. 205).

Le valutazioni degli organi competenti, quali la Cuf e oggi l'AIFA, costituiscono espressione di discrezionalità c.d. tecnica. La tendenza sempre più marcata alla tecnicizzazione di molti aspetti dell'organizzazione e dell'attività delle pubbliche amministrazioni rende di spiccata attualità il tema

dei rapporti fra tecnica e amministrazione: sono, infatti, sempre più frequenti le evenienze in cui le norme attributive del potere rinviano, facendo uso di concetti giuridici indeterminati, ad elementi di natura tecnica, che obbligano la p.a. ad agire applicando, per l'appunto, regole e canoni appartenenti a campi del sapere extragiuridico. Nella discrezionalità tecnica la regola che guida la formulazione del giudizio è una regola tecnica, ossia non giuridica, perché desunta dalla medicina, dalla chimica, dalla fisica, dalla farmacologia, dalle scienze cliniche, dall'economia, etc. La scelta conseguente è di solito opinabile. È ormai acquisito, nella filosofia della scienza, che i giudizi tecnici, anche nell'ambito delle c.d. scienze esatte, si distinguono secondo diversi gradi di verificabilità, attendibilità, probabilità, falsificabilità, alla luce delle conoscenze acquisite e dominanti nella disciplina specialistica che viene in rilievo.

Una volta formulata la valutazione tecnico-discrezionale si pone il problema della sua sindacabilità in sede giurisdizionale. Qui, in estrema sintesi, va segnalato che in esito ad un percorso evolutivo seguito dalla giurisprudenza, si è raggiunta la meta di assicurare una adeguata intensità dello scrutinio effettuato dal giudice che, col solo limite del divieto di sostituzione alla p.a., può sia rivalutare le scelte tecniche compiute dall'autorità sia fornire la corretta interpretazione dei concetti indeterminati applicabili alla concreta fattispecie presa in esame. L'obiettivo finale è la somministrazione di un sindacato incisivo e tendente ad un modello comune a livello comunitario, ove il principio di effettività della tutela giurisdizionale sia coniugato con la specificità di controversie in cui è attribuito al giudice il compito non di esercitare un potere ma di verificare – senza alcuna limitazione – se il potere a tal fine attribuito all'autorità sia stato correttamente esercitato.

Fra i punti controversi rientra, ad es., nella prospettiva di dare un contenuto al concetto di "equivalenza terapeutica tra diversi principi attivi", il richiamo alle "categorie terapeutiche omogenee (CTO)", le quali sono invero

utilizzate dal Legislatore ai soli fini della classificazione e della rimborsabilità dei farmaci.

In un contesto in cui il mercato rilevante nel settore farmaceutico è definito con riferimento alle classi terapeutiche, ossia all'azione chimica e allo scopo curativo del medicinale prodotto o commercializzato, nell'ambito del processo di negoziazione del prezzo dei farmaci questi, ai fini della rimborsabilità, sono com'è noto classificati in tre fasce, A H e C: i prezzi dei farmaci a carico del SSN (fascia A e H) vengono determinati attraverso un processo di contrattazione tra l'impresa interessata e l'AIFA regolato nei suoi presupposti, contenuti, modalità, criteri e scansioni temporali dall'art. 8, comma 33, l. 24 novembre 2003 n. 326 e dalla delibera CIPE 1° febbraio 2001 n. 3.

I casi relativamente più semplici affrontati dal giudice amministrativo riguardano le gare nelle quali a contendersi la fornitura sono imprese produttrici di farmaci (ad es. biotecnologici) contenenti lo stesso principio attivo ma con caratteristiche che li differenzino significativamente, almeno in parte, quanto alle possibili utilizzazioni e alle possibili indicazioni terapeutiche autorizzate anche in termini di dosaggi.

In tali evenienze, infatti, l'equivalenza tra i due o più farmaci in competizione non deve essere dichiarata dalla Commissione tecnico scientifica dell'AIFA, ai sensi dell'art. 15, comma 11-ter, d.l. n. 95/2012, essendo obbligatoriamente prescritto il parere dell'AIFA solo allorquando i farmaci presentino differenti principi attivi. Sono, perciò, sufficienti le valutazioni tecniche effettuate dagli appositi organismi dell'Amministrazione banditrice, in ordine alla sovrapponibilità e quindi equivalenza ai soli fini terapeutici e soltanto per le patologie specificamente individuate e per le quali l'uso del farmaco è autorizzato.

Di conseguenza, i vari prodotti biotecnologici (originator e similari) basati sullo stesso principio attivo, benché in qualche misura differenti tra loro, per la

complessità dei processi produttivi (e dunque non “equivalenti” in senso stretto), possono tuttavia essere usati come se fossero equivalenti nella generalità dei casi e salvo eccezioni, sempreché si osservi la cautela, una volta iniziato il trattamento con un prodotto di proseguirlo (salvo eccezioni) con lo stesso prodotto.

Risulta, in definitiva, legittima la scelta di considerare i farmaci sostanzialmente equivalenti per le indicazioni terapeutiche comuni, neanche laddove possano (o debbano) essere utilizzati con diversi dosaggi.

Altri accorgimenti possono ulteriormente salvaguardare la legittimità dell'operazione effettuata dall'amministrazione: ad es., la scelta dell'Amministrazione di riservare alla gara non l'intero fabbisogno ma solo il 60% delle necessità terapeutiche del farmaco (corrispondente al c.d. fabbisogno prevalente, cioè relativo alla cura delle patologie per le quali i prodotti sono egualmente indicati) consente il possibile acquisto diretto di uno specifico prodotto per i pazienti che ne avessero bisogno per esigenze terapeutiche non comuni ai farmaci messi a gara: in tal modo una quota significativa viene riservata all'acquisto diretto per le patologie per le quali non vi è un'indicazione terapeutica di equivalenza o sostanziale sovrapponibilità, nonché per assicurare la continuità terapeutica per i pazienti già in trattamento, al fine di tutelare il diritto alla salute del paziente e la libertà prescizionale del medico.

Dando per scontata la conoscenza di concetti quali farmaco biotecnologico, originator e biosimilare, farmaco equivalente, farmaco coperto da brevetto, etc., i problemi principali si pongono per i farmaci brevettati relativamente alla assimilabilità terapeutica fra prodotti contenenti diversi principi attivi ma analoghe indicazioni d'uso.

In alcune fattispecie rilevanti sono state giudicate illegittime le valutazioni di sovrapponibilità di medicinali con diversi principi attivi, effettuate dagli organi regionali al di fuori delle proprie competenze, laddove esprimono

un concetto del tutto analogo a quello di equivalenza terapeutica, per stabilire la quale la legislazione ha radicato la competenza esclusiva dell'AIFA alla quale le Regioni non possono certamente sostituirsi: una legislazione che, da questo punto di vista, traduce un principio immanente nell'ordinamento in quanto rispondente a criteri costituzionali di ripartizione di competenze tra Stato e Regioni, ex art. 117 Cost., per cui spetta al primo la determinazione dei livelli essenziali delle prestazioni assistenziali (che includono la fornitura di specialità medicinali classificate in classe A), il cui godimento è assicurato a tutti in condizioni di uguaglianza sul territorio nazionale, ed alle seconde una competenza concorrente in materia di tutela della salute. Proprio in ossequio a siffatta ripartizione – si legge in Tar Lazio, Roma, sez. III, 29 aprile 2014 n. 4514 – è stata istituita l'AIFA che ha infatti la funzione primaria di "garantire l'unitarietà delle attività in materia farmaceutica...", ex art. 48 comma 2 del DL n. 269/2003. Il già citato comma 11 ter introdotto dalla legge n. 221/2012 risponde, in sostanza, alla medesima ratio dell'art. 6 del DL n. 347/2011 che ammette, sanzionando con la nullità i provvedimenti regionali difformi, che le Regioni possano escludere in tutto o in parte la rimborsabilità di taluni farmaci di classe A, solo ove la Commissione unica del farmaco (oggi CTS dell'AIFA), con proprio provvedimento, li abbia previamente indicati come non essenziali, in ragione della presenza, fra i medicinali concedibili, di prodotti aventi attività terapeutica sovrapponibile secondo il criterio delle categorie terapeutiche omogenee. Le due norme citate hanno il tratto comune di attribuire in primis all'AIFA, ossia ad un organismo nazionale, la competenza esclusiva in materia di valutazione circa l'effettiva equivalenza/sovrapponibilità terapeutica di farmaci inclusi nella medesima CTO e di subordinare l'intervento degli organismi regionali ad una fase successiva. Principio ineludibile, discendente dal riparto di competenze tra Stato e Regioni, è che la valutazione circa l'effettiva equivalenza terapeutica di principi attivi diversi spetti all'AIFA, onde

evitare che vi possano essere determinazioni differenziate in merito da Regione a Regione.

Il Tar Lazio ha rilevato, nell'occasione, che la determinazione regionale suddetta prevede comunque un forte vincolo di cui il medico deve ben tenere conto e che limita quindi, anche attraverso la previsione di una procedura aggravata, la sua piena libertà prescrittiva inducendolo a prescrivere farmaci biosimilari, con conseguente sottrazione di quote di mercato ad altro principio attivo. Sostanzialmente, nell'esercizio delle proprie competenze, le Regioni ben possono enunciare direttive tese ad ottenere il risparmio perseguito. Ciò tuttavia non deve ricadere in alcun modo sulla libera prescrivibilità e piena rimborsabilità di farmaci essenziali di fascia A, in assenza del necessario passaggio tecnico di riconosciuta equipollenza da parte dell'AIFA, come invece avviene con l'apposizione di limiti indebiti alla prescrivibilità di tali farmaci. Né la prevista deroga al limite nella specie imposto è sufficiente ai fini della legittimità dell'atto, sia per l'incompetenza dell'Organo che richiede la relazione giustificativa della deroga stessa, rispetto al percorso dettato in materia dal legislatore, sia per la sostanziale impossibilità (o almeno difficoltà) di derogare al limite stesso, nella misura in cui si dà mandato, nella specie, "ai medici di medicina generale, per quanto di loro competenza, ad attenersi a quanto indicato nel documento allegato e si attesta inoltre la responsabilità delle Direzioni Generali ove non venga conseguito il risparmio di spesa preventivato.

In una fattispecie per molti versi analoga, d'altra parte, il Consiglio di Stato (sez. V, 8 luglio 2011 n. 4084) ha avuto modo di affermare: che l'appartenenza di farmaci alla fascia A indica la loro essenzialità con effetti ai fini della integrale rimborsabilità; che "è impedito all'autonomia regionale incidere sui livelli essenziali che devono essere garantiti su tutto il territorio regionale, espungendo dal regime di rimborsabilità" (come sebbene surrettiziamente si tende a fare nella fattispecie di cui trattasi) "farmaci senza

la preventiva valutazione tecnica dell'Organo scientifico dell'AIFA", ex art. 6 del DL n. 347/2001; che "tale divieto non può essere aggirato mediante l'adozione di provvedimenti amministrativi che, limitando la prescrivibilità di farmaci inseriti in fascia A, comportino di fatto la medesima conseguenza della non rimborsabilità, provocandone l'inibizione una volta superata la soglia consentita, con identica lesione dei livelli essenziali di assistenza da garantire su tutto il territorio nazionale".

3.4. Considerazioni conclusive

La prassi e l'esame dei repertori consentono di passare in rassegna una pluralità di altre questioni interpretative: dalla gara a procedura aperta per la fornitura di eparine, ove viene ribadita la riserva in capo all'AIFA del potere di valutare l'equivalenza terapeutica tra medicinali contenenti differenti principi attivi (Tar Firenze, sez. I, 20 marzo 2014 n. 542); alla riconosciuta insussistenza di una condizione di superiore qualità del farmaco originator rispetto al similare e al rilievo del parere AIFA in controversie dall'oggetto analogo (Cons. St., sez. III, 13 maggio 2011 n. 3572); alla specificazione dei tratti contenutistici della discrezionalità tecnica, per cui la scelta deve dare contezza dei supporti scientifici cui si è fatto ricorso e della specifica applicazione degli stessi alle necessità terapeutiche evidenziate dalla specifica realtà ospedaliera (Tar Trieste, sez. I, 29 novembre 2012 n. 436); all'annullamento delle delibere regionali che, imponendo l'acquisizione di alcuni prodotti soltanto, comprimono la libertà prescrittiva del medico (numeroso le pronunce in tal senso: fra le altre, Tar Marche, sez. I, 20 agosto 2015 n. 622, che riafferma la libertà del medico in ordine alla scelta del principio attivo ritenuto più idoneo dal punto di vista terapeutico; Tar Basilicata, sez. I, 7 ottobre 2015 n. 610, che evidenzia come una scelta tra i farmaci dirigista e guidata esclusivamente dal criterio del costo economico collide con il principio di libertà prescrittiva, che rimette al medico curante la valutazione finale del farmaco da somministrare,

in relazione alle caratteristiche della patologia, e finisce col ledere lo stesso diritto della persona malata ad essere curata efficacemente) o sono suscettibili di alterare la disciplina statale sulla prescrizione dei farmaci (Cons. St., sez. III, 14 luglio 2014 n. 3667); alla problematica dei lotti a pacchetto e della cadenza del brevetto in corso di contratto di fornitura (constano, sul punto, taluni pareri dell'Agcm e determinazioni dell'Autorità per la vigilanza sui contratti pubblici). Una ricca e variegata casistica, in altre parole.

In conclusione, emerge un quadro assai articolato e composito, in cui non sono disponibili risposte per ogni possibile quesito, naturalmente.

Ad es., le politiche di determinazione del prezzo, punto nodale del discorso, non sono influenzate soltanto da valutazioni di tipo economico (costo efficacia) ma risentono direttamente dell'architettura normativa del sistema nella quale occupano un ruolo centrale, in ordine sparso e con una autonoma capacità di incidere sul prezzo finale: le modalità di conformazione delle gare (livelli istituzionali coinvolti, requisiti di partecipazione e criteri di aggiudicazione prescelti, scelta dell'oggetto e della tipologia della fornitura, etc.) e il margine di espansione della libertà prescrittiva (entrambi fattori, questi, che, combinati in varia misura, sono suscettibili di orientare le quantità e il volume dei farmaci offerti e il relativo prezzo, sì da incidere sulla misura dell'approvvigionamento e, in ultima analisi, sul grado di soddisfacimento dei LEA); i sistemi di centralizzazione degli acquisti (e qui bisogna chiedersi se abbia senso e sia economicamente conveniente, oltre che sostenibile sul piano dell'uguaglianza territoriale ed equità di accesso, mantenerli in ambito regionale o trasferirli al livello statale tenuto anche conto del fatto che il progetto di riforma costituzionale attualmente in corso di approvazione in Parlamento si prefigge di collocare la materia tutela della salute fra le competenze esclusive statali sottraendola all'area delle materie di competenza concorrente Stato/Regioni, di talché si potrebbe anche immaginare uno scenario futuro di gare gestite a livello nazionale), la

semplificazione delle procedure, delle funzioni e degli adempimenti; la valutazione di compatibilità fra durata del brevetto e inclusione del farmaco in un lotto di gara pubblica.

4. La governance nazionale e regionale del farmaco

Mario Sanò⁴

L'attuale sistema di finanziamento del Sistema Sanitario Nazionale prevede un tetto per l'assistenza sanitaria, con la declinazione regionale e per ASL di una quota capitaria definita (peraltro diversa tra Regioni e ASL della stessa Regione!) e disponibile per la tutela del diritto costituzionale alla salute, universalistico ed equo (!).

L'introduzione dei tetti rispondeva all'esigenza di fornire perimetri di finanziamento ed azione in tema di prevenzione diagnosi e terapia. Nel tempo i tetti di spesa sanitaria e farmaceutica si sono dimostrati patologicamente insufficienti.

Gli attuali meccanismi di autotutela pubblica, finalizzati alla sostenibilità del costante sfioramento del tetto della spesa farmaceutica, stanno mostrando preoccupanti limiti applicativi, in quanto pensati ed introdotti in un contesto farmaceutico completamente diverso.

Tuttavia si deve riconoscere che il tetto dell'11,35% della spesa sanitaria dedicato alla spesa farmaceutica territoriale, composta dalla combinazione di spesa farmaceutica convenzionata, erogazione diretta da strutture pubbliche (farmaci non H) ed erogazione diretta per il tramite delle farmacie convenzionate (distribuzione in nome e per conto – DPC) ha mostrato di essere ancora attuale, per i motivi sotto descritti.

In realtà la spesa farmaceutica convenzionata ha beneficiato ampiamente della riduzione dei prezzi conseguenti alla perdita di brevetto di gran parte delle molecole (circa il 70% delle DDD prescritte sono per farmaci *off patent*); la lista di trasparenza ha formalmente fissato una sorta di LEA per i

⁴ Direttore S.O.C. Farmacia Ospedaliera Responsabile S.O.C. Farmacia Territoriale Asl CN2, via Vida 10, 12051 Alba (CN).

farmaci generici imponendo la compartecipazione alla spesa nei casi in cui il paziente o il medico prescrittore ritenesse opportuno rimanere fedele al brand.

In ogni caso lo sforamento eventuale deve essere ripianato interamente dai produttori e dalla filiera distributiva, mettendo in questo modo in apparente assoluta sicurezza la tenuta del sistema.

Permangono margini di miglioramento, evidenziati dalla variabilità di spesa farmaceutica territoriale pro capite pesata tra le diverse regioni, che suggeriscono azioni di promozione di farmaci in grado di garantire equivalente profilo di efficacia e sicurezza, con costi minori. Questi farmaci sono i generici e biosimilari, che offrono la migliore e più efficace soluzione all'esigenza di coniugare i LEA con la sostenibilità e il rispetto dei budget.

I prezzi sono decisi centralmente, senza possibilità di modifiche regionali o locali; a livello locale invece possono essere promosse azioni sul versante dei volumi assoluti e della ripartizione di utilizzo tra originator/brand e generici/biosimilari.

Per quanto riguarda invece il tetto di spesa farmaceutica ospedaliera (3,5%), appare evidente l'inadeguatezza del finanziamento rispetto alle esigenze reali; infatti quasi tutte le regioni (tranne una provincia autonoma!) presentano un mercato disavanzo.

Il meccanismo del *pay back* prevede il 50% dello sforamento a carico dei produttori ed il restante 50 % a carico della fiscalità generale regionale.

Tale modello, concepito in un'epoca nella quale la priorità era rappresentanza dal trattamento di patologie croniche, ad ampia diffusione, dimostra di essere totalmente inadatto a gestire la rivoluzione in atto nei trattamenti farmacologici, sempre più orientati alla *target therapy*, alla personalizzazione di soluzioni farmacologiche ad altissimo costo per patologie rare, per i quali spesso le valutazioni di beneficio incrementale e di *value for money* non trovano riscontri apprezzabili, tali da esser ritenuti accettabili o sostenibili.

In questo contesto di palese e manifesta difficoltà ad individuare per il *public payer* il punto di equilibrio tra le contrapposte esigenze di sostenibilità del sistema e di garanzia dei LEA, le Regioni, istituzioni con responsabilità economica e politica diretta sui propri residenti, cercano di trovare le uniche soluzioni percorribili, adottando strategie volte alla “rideterminazione” al ribasso del prezzo di acquisto dei farmaci.

Come detto, non potendo condizionare i prezzi della farmaceutica convenzionata, possono sviluppare modelli per la “rinegoziazione” dei prezzi dei farmaci ad utilizzo intra ospedaliero (fascia H, ma anche A e C) e dei farmaci per l'erogazione diretta (sia in dimissione da ricovero che per il tramite delle farmacie convenzionate, la cosiddetta DPC).

Lo sviluppo delle centrali appaltanti interaziendali o regionali intercetta questa esigenza di ripensare il rapporto tra fornitore ed acquirente pubblico, sfruttando le potenzialità del monopsonio pubblico per la competizione tra fornitori in gara ad evidenza pubblica per l'acquisizione dei farmaci.

In origine, nell'era pre generici e del *comarketing*, era evidente il vantaggio di mettere in competizione brand diversi, a parità di principio attivo.

Con l'evoluzione del mercato e la disponibilità di farmaci *off patent*, generici equivalenti per profilo di efficacia e sicurezza agli originator, si è resa possibile la predisposizione di capitolati di gara per promuovere una forte competizione sul prezzo per le varie specialità e formulazioni generiche del mercato, a parità di principio attivo.

La disponibilità di *off patent* Biosimilari, per i prodotti biotecnologici (epo, gh, anti TNf alfa, etc), apre un nuovo interessante capitolo, per sviluppare progettualità di competizione spinta tra i fornitori, nell'interesse del pubblico acquirente.

Ferme restando tutte le ampie dissertazioni sulla non sovrapposibilità del farmaco biosimilare rispetto al biologico originator, sembra essersi delineata una condivisibile linea interpretativa per la quale, sul paziente naive, si possano

usare indistintamente biosimilare o originator. Consentendo conseguentemente la costruzione di gare in equivalenza.

Le argomentazioni contrarie allo switch tra biotecnologico e biosimilare sui pazienti *experienced* trovano ancora ampio consenso tra i clinici, ma sono destinate a soccombere definitivamente, in mancanza di robusti sostegni di evidenze differenzianti, sacrificate sull'altare della ragione economica e della sostenibilità.

Per la verità, una agguerrita scuola di pensiero evidenzia come la natura altamente specifica del processo produttivo per il farmaco brand originator, dovrebbe per definizione differenziarlo dal biosimilare in modo da considerare "on patent" addirittura il processo produttivo stesso ancor prima del prodotto. In realtà, altrettanto agguerriti paladini della causa pubblica, rilevano come i diversi stabilimenti produttivi, o il cambio delle linee cellulari, comportino effettivamente possibili differenze tra lotti dello stesso brand, esattamente come per i biosimilari.

Nelle more della consacrazione del biosimilare si sta aprendo la vasta frontiera delle classi assimilabili (una versione ammodernata del vecchio concetto delle classi omogenee), per categorie di farmaci con indicazione e profili di efficacia e sicurezza molto simili.

Le nuove argomentazioni costituiscono probabilmente la necessaria risposta di un sistema universalistico pubblico come quello italiano, per far fronte alle crescenti criticità sul versante della sostenibilità e della tenuta del sistema.

Risulta evidente il vantaggio derivante dalla possibilità di ampliare la base di prodotti farmaceutici che si possono considerare equivalenti o assimilabili (nella nuova accezione), per alimentare la competizione sul prezzo di acquisto, a tutto vantaggio dell'acquirente pubblico. Quale sia la percorribilità effettiva, e la dimensione dei vantaggi in potenziale equilibrio con

quella degli svantaggi, deve essere meglio indagato; i potenziali vantaggi economici (ingenti) potrebbero costituire un miraggio irresistibile.

Una formula di potenziale equilibrio potrebbe essere individuata nel definire assimilabili farmaci (anche biotecnologici) con stessa indicazione, simile meccanismo di azione, simile profilo di efficacia e sicurezza, solamente in una quota maggioritaria, non nella totalità, delle condizioni patologiche indicate al trattamento.

5. Il Farmaco non solo principio attivo

Francesco Scaglione⁵

Tutte le norme che regolano l'acquisizione e la prescrizione dei farmaci sono basate sul concetto di "principio attivo". Cioè di una sostanza che viene isolata o sintetizzata, capace di legare un bersaglio nell'organismo determinando potenziali effetti terapeutici o preventivi. Il passaggio successivo è quello di dimostrare il valore terapeutico attraverso trial clinici. Quando questo processo ha risultati positivi, il farmaco entra nel mercato farmaceutico per l'utilizzazione in clinica. Sia la prima fase di ricerca, sia la seconda fase di sviluppo non tengono conto della terza fase che è quella di utilizzo del farmaco da parte del paziente. È evidente che se il paziente non fa la cura secondo la prescrizione medica, tutto il processo che porta all'immissione del farmaco nella pratica medica, risulta poco utile.

Vediamo di analizzare brevemente le tre fasi suddette.

Il processo di scoperta di un farmaco e di definizione del suo meccanismo d'azione tiene conto soltanto del concetto Farmaco-bersaglio, cioè di una risposta biologica non di un atto terapeutico.

Nella seconda fase quando il farmaco viene sviluppato nell'uomo si considera la farmacocinetica e la risposta terapeutica in una popolazione selezionata. Come si vede il protagonista è sempre il principio attivo non l'effetto terapeutico nella popolazione. La terza fase viene data per scontata! Il paziente assume il farmaco e quindi dovrebbe avere l'effetto terapeutico.

I pazienti assumono i farmaci secondo le prescrizioni mediche?

Studi americani riportano dati allarmanti, stimando l'aderenza alle terapie in ambito cardiovascolare tra il 30 e l'80%. I dati italiani disponibili non sono meno negativi. I dati del rapporto OsMed (Osservatorio nazionale

⁵ Università degli studi di Milano Dipartimento Biotech. Mediche e Medicina Traslaz.

sull'impiego dei farmaci) dell'AIFA riportano che sul totale dei pazienti ipertesi trattati nel 2009 il dato di aderenza è solo del 57%. La percentuale di pazienti aderenti migliora in presenza di diabete mellito (69%) e di malattia renale cronica (70%). L'Osservatorio ARNO del Cineca (database clinico di popolazione che integra i flussi delle prestazioni sanitarie con le banche dati anagrafiche del medico e dell'assistito) riporta due dati interessanti. L'80 % dei pazienti con sindrome coronarica acuta, alle dimissioni ospedaliere riceve una prescrizione qualitativamente adeguata per quanto riguarda le statine e gli antiaggreganti, in linea con raccomandazioni delle linee guida della Società Europea di Cardiologia nel post-infarto. Purtroppo, nell'analisi riferita all'aderenza, la situazione non è ottimale. A distanza di un anno dal primo episodio, circa la metà dei pazienti non segue la terapia antiaggregante e con statine indicata come ottimale dalle linee guida.

Ritornando al rapporto OsMed nel 2014 i dati sull'aderenza in ambito cardiovascolare son in linea con quelli del 2009. Ma spiccano dati sulle terapie inalanti in asma e BPCO con una aderenza alla terapie inferiore al 15%!!.

Tutto questo ha un costo clinico sociale non indifferente. Studi effettuati sulla popolazione degli Stati Uniti mostrano che l'adesione piena al trattamento in tutti i pazienti che hanno una storia di malattie cardiovascolari o dislipidemie, circa 320.000 decessi potrebbero essere evitati ogni anno. Considerando di riportare l'adesione dal 50 al 90% indica che circa 128.000 (40% di 320.000 morti) morti sono evitabili ogni anno.

Essere aderente è interesse del paziente, perché allora un paziente non è aderente?

Apparentemente sembra che la responsabilità è tutta del paziente. In realtà non è sempre così.

La ridotta aderenza può essere classificata in due grandi categorie: intenzionale e non intenzionale.

La forma intenzionale dipende da una scelta consapevole del paziente, il quale decide di non assumere la terapia. Questo atteggiamento, però, dipende da varie cause sia razionali sia irrazionali.

Nel primo si ha convinzione soggettiva che:

- i medicinali non siano efficaci,
- i medicinali possano essere potenzialmente tossici,
- sussistano problemi di costo diretto od indiretto per la terapia prescritta.

In pratica il paziente non ha fiducia nella terapia che gli viene prescritta.

Il paziente può non essere aderente intenzionalmente per ragioni irrazionali, come conseguenza di una risposta emotiva alla patologia ed alla terapia (ad esempio ritiene che quella patologia può essere curata con metodi "naturali"). In ogni caso, le forme intenzionali portano in genere ad un'interruzione del trattamento.

La mancata aderenza non intenzionale si ha quando il paziente ha un'esplicita volontà di seguire la terapia ma ha difficoltà nel farlo. Questo problema è riconducibile a motivi esterni, estremamente variabili ed in gran parte legati al contesto socio-economico. Tipiche di questa categoria sono le "dimenticanze" ed i "salti" di dose.

I diversi motivi per cui i pazienti possono essere non aderenti alle loro terapie sono noti da tempo e riportati in un rapporto dell'organizzazione mondiale della salute.

Ci sono diversi fattori stabiliti legati alla condizione di salute del paziente che possono negativamente incidere sulla sua aderenza alle terapie.

- Nessun sintomo / assenza sintomi gravi. Ad esempio, l'ipertensione, dislipidemia. Il paziente tende a sottovalutare l'importanza del trattamento

- Tasso di progressione e la gravità della condizione. In una condizione con la possibilità di aggravamento progressivo, il paziente ha la tendenza ad avere meno fiducia nella terapia.

- Co-morbidità. Ad esempio, diabete, depressione, malattie renali. Il paziente può privilegiare un trattamento verso un altro

- Il trattamento. Il regime di trattamento può incidere negativamente sull'aderenza ai farmaci.

- Complessità del regime. Per esempio, Pazienti con insufficienza cardiaca, ipertensione e depressione che stanno assumendo più farmaci possono trascurare un trattamento. Il medico deve valutare attentamente la necessità di ogni trattamento sia di breve che di lunga durata.

- Medicinali che devono essere somministrati tre o più volte al giorno.

- Lunga durata del trattamento. Ad esempio, il trattamento di ipertensione, dislipidemia, insufficienza cardiaca, coronaropatia e l'uso di antitrombotici nella fibrillazione atriale richiedono uso di farmaci a lungo termine o addirittura per tutta la vita. Il paziente deve essere edotto adeguatamente della durata del trattamento.

- Fallimento del trattamento precedente. Per esempio, precedenti farmaci anti-ipertensivi che non hanno abbassato la pressione sanguigna del paziente non predispongono il paziente ad una buona aderenza.

- Frequenti cambiamenti nel trattamento. Per esempio- Frequenti cambiamenti di farmaci e frequenti cambiamenti di dosi, riducono la fiducia del paziente nella terapia

- La mancanza di immediatezza di effetti benefici. Per esempio, gli effetti del trattamento non sono immediatamente apparente al paziente, ad esempio, l'uso di farmaci poco potenti o dosi inadeguate

- Gli effetti collaterali. Ad esempio, alcuni effetti collaterali possono negativamente influenzare l'aderenza.

- Ridotto accesso ai farmaci e / o a supporto medico. Per esempio: -
Aree rurali e remote con il minimo di strutture mediche
 - L'incapacità dei pazienti più anziani per arrivare effettivamente a il professionista sanitario.

5.1. Farmaci della stessa classe ed effetto di classe

Il concetto di effetto farmacologico di classe è profondamente radicato nella pratica clinica. L'uso di farmaci visti come simili nei loro effetti clinici - e quindi intercambiabili - è molto frequente: due esempi sono l'uso di beta-bloccanti nel trattamento dell'ipertensione arteriosa e gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina nell'insufficienza cardiaca congestizia. La definizione di effetto di classe si basa su tre concetti: una struttura chimica simile (per esempio, l'anello diidropiridinico di alcuni calcio-antagonisti), un meccanismo d'azione simile (beta-bloccanti), o simili effetti farmacologici (antipertensivi, antianginosi, ecc). Il concetto di effetto di classe in termini terapeutici non è facile da definire. L'esigenza clinica finalizzata a selezionare un farmaco specifico migliore (dall'interno di una classe), potrebbe essere diversa dall'esigenza utilizzata da una terza parte che rimborsa (più interessata a questioni di costo-efficacia) o da quella dell'industria farmaceutica (più interessata a promuovere le vendite). Il problema è che i farmaci all'interno di una stessa classe possono avere effetti differenti anche se minimi e le raccomandazioni per il loro uso devono essere basate sulla forza delle prove scientifiche.

E' importante ancora notare che, nonostante l'uso diffuso, definizioni dei termini "classe di farmaci" e "effetto di classe" e "farmaci assimilabili" non sono facili da trovare nella letteratura scientifica. La maggior parte dei testi farmacologici non riportano nulla sulla questione. Non esiste una definizione normativa stabilita di questi termini. Esempio interessante sono le Statine.

Queste sono una delle classi dei farmaci più ben studiate e i benefici delle statine nel trattamento e nella prevenzione della malattia cardiovascolare e cerebrovascolare sono ben documentati. È noto che la monoterapia con statine è sicura e ben tollerata, con una bassa frequenza di eventi avversi. Tuttavia, le condizioni che aumentano le concentrazioni plasmatiche delle statine, come ad esempio alte dosi o terapia di combinazione, possono aumentare il rischio potenziale di eventi avversi.

All'interno di questa classe di farmaci, ogni agente ha un profilo farmacocinetico unico che può rendere una statina più adatta di un'altra per un particolare regime di trattamento o gruppo di pazienti.

La sostituzione tra i diversi farmaci della classe delle statine può determinare effetti avversi o mancata efficacia, se si dovesse considerare solo l'effetto di "classe".

5.2. Problemi legati alla sostituibilità originator-generico, generico-generico

Lo *switch* farmacologico è molto diffuso in pratica clinica, soprattutto nella gestione delle patologie croniche, e si riferisce alla sostituzione di un farmaco con un altro.

Nello specifico tale sostituzione può riguardare un principio attivo con un altro principio attivo, appartenente o meno alla stessa classe farmacologica, nel caso di inefficacia terapeutica o scarsa tollerabilità al primo principio attivo assunto, oppure un principio attivo 'di marca', cioè *branded*, con il rispettivo generico (o biosimilare nel caso dei farmaci biologici), al fine di ridurre la spesa farmaceutica. Altri scenari comprendono lo *switch* tra due farmaci generici contenenti lo stesso principio attivo o tra farmaco generico e rispettivo farmaco *branded*.

Il vantaggio clinico dello *switch* non è uniformemente condiviso. Mentre è facile intuire un risparmio della spesa farmaceutica nel caso di *switch*

tra farmaci *branded* e corrispondenti generici, tale risparmio non è sempre osservato nel caso di *switch* tra principi attivi *branded* differenti. Ma anche lo *switch* tra due farmaci generici contenenti lo stesso principio attivo non è esente da problematiche cliniche.

Equivalentente non significa identico, la risposta di un paziente può essere diversa passando dal farmaco originale al generico, o da un generico all'altro. Sottolineare questo aspetto, non vuol dire mettere in discussione la validità dei generici, ma evidenziare la delicatezza della sostituibilità automatica (specie per alcune classi di farmaci a ristretta "finestra terapeutica"), non solo tra farmaco "originator" e generico, ma specie tra generico e generico.

Molto spesso i generici, pur essendo presenti nelle stesse Liste di trasparenza, presentano, nei rispettivi foglietti illustrativi, alcune differenze nelle indicazioni e nelle precauzioni d'uso, che sono il risultato del fatto che molti dei generici provengono da diverse procedure europee di Mutuo Riconoscimento.

La corrispondenza della prescrizione alle indicazioni presenti nella scheda tecnica di ogni prodotto farmaceutico è un aspetto fondamentale, ma nella realtà di tutti i giorni, è alta la probabilità che non avvenga.

Il continuo cambio del prodotto in corso di terapia per malattie croniche produce evidenti disagi per il cittadino e necessita di aggiustamenti posologici da parte del medico.

Sono comuni, soprattutto fra gli anziani, il confondimento di confezione ed errori nell'assunzione dei farmaci; consegue spesso la non assunzione del farmaco con conseguente spreco di risorse economiche per il SSN.

Esistono problemi sulla partecipazione alla spesa farmaceutica da parte dei cittadini, che si ritrovano, spesso a dover pagare integrazioni diverse anche tra generici stessi e per la stessa terapia.

La prescrizione di un "generico" comporta un coinvolgimento convinto del paziente che non può essere centrato solo "sul risparmio": il primo ad essere

convinto della qualità (efficacia e sicurezza) del “generico” deve essere proprio il Medico di MG.

5.3. Conclusioni

Fare terapia medica non vuol dire solo prescrivere un farmaco in modo appropriato.

Bisogna tenere conto dell'effetto del farmaco e dell'accettabilità da parte del paziente. I cambi frequenti di terapia, le sostituzioni con preparazioni contenenti lo stesso principio attivo possono esitare in confusioni nel paziente e quindi scarsa aderenza.

6. Gare in equivalenza terapeutica tra medicinali contenenti principi attivi differenti.

Felicita Andreotti⁶

Il tema dell'equivalenza terapeutica fra medicinali contenenti principi attivi differenti è quanto mai attuale per la politica sanitaria e la salute pubblica. Nel seguito l'argomento viene approfondito in dieci punti da una prospettiva prevalentemente clinica e di ricerca.

6.1. Ottimizzare la spesa

Le limitate risorse del fondo sanitario, l'invecchiamento della popolazione[1], l'incremento delle malattie croniche richiedenti trattamenti a vita, e la necessità di poter accogliere future cure innovative impongono considerazioni di risparmio e di ottimizzazione della spesa farmaceutica. In tal senso, l'agenzia italiana del farmaco (AIFA), cioè l'autorità regolatoria che governa l'appropriatezza delle prescrizioni e controlla la spesa farmaceutica nazionale, aggiorna regolarmente l'elenco dei medicinali chimici contenenti lo stesso principio attivo e valutati intercambiabili, includendovi i farmaci generici che tipicamente hanno costi inferiori rispetto a quelli brevettati (liste di trasparenza introdotte per legge nel 2002)[2]. AIFA inoltre intende inserire nel prontuario farmaceutico nazionale i prezzi massimi di rimborso da parte del servizio sanitario nazionale (SSN) per i medicinali terapeuticamente assimilabili, facendo riferimento al prezzo di mercato più basso, seguendo il principio già in vigore all'estero di evitare medicinali più cari quando esistono alternative meno costose[3].

⁶⁶ Istituto di Cardiologia, Policlinico Gemelli, Università Cattolica.

Altre misure comprendono il potere da parte di AIFA di rinegoziare con le aziende farmaceutiche il prezzo di un medicinale biotecnologico all'indomani della scadenza brevettuale, o il prezzo di un medicinale soggetto a rimborsabilità dopo due anni di commercializzazione, quando i benefici rilevati nell'ambito dei monitoraggi AIFA siano inferiori rispetto a quelli attesi e certificati[4]. Attualmente i tetti della spesa farmaceutica territoriale e ospedaliera sono, rispettivamente, 11,35% e 3,5% del fondo sanitario nazionale. Il motto della politica sembra essere 'non sprecare per investire meglio'. Dal punto di vista clinico tale strategia è accettabile, purché vengano garantiti: 1) una accurata valutazione comparativa del rapporto costo/efficacia di tutti i componenti della spesa farmaceutica nazionale, e 2) una rimborsabilità preferenziale per i farmaci salvavita o in grado di prevenire eventi clinici rilevanti quali infarto del miocardio, ictus ed emorragie maggiori.

6.2. Il caso dei farmaci equivalenti

I farmaci equivalenti (cioè con stesso principio attivo e simile biodisponibilità) vengono acquistati da Regioni, aziende sanitarie locali e ospedali, come ogni altro bene o servizio, attraverso il sistema delle gare pubbliche che permette alla stazione appaltante di acquistare il prodotto al prezzo migliore. Il criterio utilizzato per aggiudicare le gare sui farmaci è quello del prezzo più basso, e ciò è naturale in quanto le valutazioni di efficacia, sicurezza e qualità del farmaco sono già insite nel provvedimento di autorizzazione all'immissione in commercio[5], e dunque, per i farmaci equivalenti, appare irrilevante una qualsiasi altra successiva valutazione ai fini del miglior acquisto del prodotto da parte della stazione appaltante[5].

Il produttore di un farmaco generico sottopone la richiesta di approvazione del prodotto alle autorità regolatorie in base ai dati di sicurezza ed efficacia ottenuti dal farmaco originatore a brevetto scaduto. Sta al produttore dimostrare che la farmacocinetica della stessa dose molare del suo

prodotto si colloca entro limiti predefiniti rispetto all'originatore[3]. La norma della *European Medicines Agency* (EMA) ha stabilito che un prodotto generico si considera 'essenzialmente simile' al farmaco originatore quando la biodisponibilità è tra 80% e 125% di quella del prodotto di riferimento[6]. L'equivalenza terapeutica, definita in termini di efficacia e di sicurezza, viene considerata conseguenza automatica dell'uguaglianza del principio attivo e delle somiglianze di forma e biodisponibilità tra il generico e l'originatore.

Dal punto di vista clinico, la possibile oscillazione della biodisponibilità tra meno 20% e più 25% rispetto a quella dell'originatore desta una certa perplessità nei confronti dei farmaci generici, potendo questi variare da uno all'altro o da un lotto all'altro. Per i farmaci con finestra terapeutica stretta (cioè con elevato rapporto rischio/beneficio), specie se somministrati a pazienti fragili, con alterato assorbimento/metabolismo, ad alto rischio di eventi clinici o di effetti collaterali, una tale variabilità può generare dubbi sull'effettivo beneficio clinico netto del trattamento.

6.3. Ulteriori opportunità offerte dall'equivalenza terapeutica

Il concetto di equivalenza terapeutica è applicabile non solo ai medicinali equivalenti, come il farmaco con brevetto rispetto a quello generico sottoposto a idoneo test di bioequivalenza, ma anche ai medicinali di una stessa classe anatomico-terapeutica con meccanismo d'azione comune, contenenti principi attivi differenti. Quando si dimostra, attraverso un rigoroso confronto randomizzato contro placebo o contro un trattamento attivo standard (cosiddetto *standard of care*), che un medicinale ha un effetto benefico significativo sulla mortalità o su altri eventi clinici rilevanti, allora può essere importante dal punto di vista clinico e farmacoeconomico valutare l'equivalenza terapeutica di altri farmaci della stessa classe e, in caso affermativo, procedere all'analisi comparativa dei costi, orientando la spesa

pubblica verso il farmaco a minor costo[7]. Una corretta applicazione dell'equivalenza può produrre notevoli risparmi per la pubblica amministrazione senza intaccare la qualità dei servizi ai cittadini[8]. Dal punto di vista clinico, d'altra parte, resta sempre auspicabile poter disporre di vari esemplari di farmaci per ogni classe terapeutica, ciascuno con le proprie specificità farmacologiche, quali frequenza e modalità di somministrazione, vie di eliminazione, eventuali effetti collaterali e potenziali benefici secondari, al fine di ottimizzare la cura del singolo paziente.

6.4. Norma sull'equivalenza terapeutica fra medicinali contenenti principi attivi differenti - Necessità della valutazione AIFA

Sotto la "Disposizione urgente per la revisione della spesa pubblica con invarianza dei servizi ai cittadini"[9] la legge fa riferimento ai "risparmi di spesa pubblica, in particolare nella parte di spesa farmaceutica a carico del SSN, ottenibili dalla competizione di prezzo tra medicinali valutati da AIFA terapeuticamente equivalenti pur contenendo principi attivi differenti."[8] Nello specifico, la legge 135 del 2012 dichiara che "nell'adottare eventuali decisioni basate sull'equivalenza terapeutica fra medicinali contenenti differenti principi attivi, le Regioni si attengono alle motivate e documentate valutazioni espresse dall'Agenzia italiana del farmaco"[9]. Il legislatore riserva dunque alla competenza dell'AIFA le valutazioni attinenti all'equivalenza terapeutica tra farmaci contenenti principi attivi differenti, per garantire uniformità sul territorio nazionale[8,9] e per i riflessi che tali valutazioni sono destinate ad avere sulle gare pubbliche di appalto e sulla qualità dell'assistenza sanitaria. Dal punto di vista clinico la valutazione AIFA, se da un lato rappresenta autorevolezza e rigore scientifico, dall'altro potrebbe introdurre dei filtri alla prescrivibilità che, pur dettati da legittime strategie di risparmio, contraddicono il principio di accesso equo alle terapie; si pensi ai

piani terapeutici obbligatori per certi farmaci, prescrivibili solo da un ristretto gruppo di specialisti che operano in selezionate strutture autorizzate e solo a pazienti che soddisfano i criteri di selezione AIFA[9bis].

6.5. Criticità e definizione di equivalenza terapeutica fra medicinali contenenti principi attivi differenti

Certificare l'assimilabilità tra due farmaci basati su molecole diverse non è sempre semplice. Per farmaci di alcune classi c'è una letteratura scientifica consolidata, che include anche confronti diretti: per esempio gli inibitori della pompa protonica, gli *angiotensin converting enzyme (ACE)*-inibitori o i sartani; si tratta di molecole note e confrontabili. Per altri farmaci, invece, l'evidenza diretta a sostegno dell'equivalenza è assente. Tuttavia, la differenza di prezzo, per esempio, tra generici equivalenti a farmaci consolidati con brevetto scaduto e nuovi farmaci con protezione brevettuale della stessa classe terapeutica, oppure tra vari nuovi farmaci brevettati, rende attraente valutarne l'equivalenza terapeutica al fine di minimizzare certi costi e liberare risorse per altri usi[3].

Nel confronto diretto tra farmaci, la definizione di equivalenza terapeutica richiede in primo luogo una decisione clinica su quanto simile (o diverso) possa essere un farmaco rispetto ad un altro in termini di efficacia e di sicurezza per essere accettato come equivalente[7]. Successivamente, in base alla stima puntuale della somiglianza/differenza e all'ampiezza dell'intervallo di confidenza intorno alla stima, lo statistico calcolerà le dimensioni dello studio di confronto e, in base al tasso di eventi attesi, verificherà, con test statistici specifici, la presenza di equivalenza o di non inferiorità. Ma è il corpo medico-scientifico che deve decidere se l'entità della differenza puntuale e il grado di incertezza indicato dall'intervallo di confidenza sono accettabili[7]. In passato, per i farmaci trombolitici somministrati a pazienti con infarto acuto del miocardio, l'equivalenza è stata

definita come una differenza di mortalità a 35 giorni in termini assoluti inferiore all'1% tra un farmaco e l'altro[7].

Oggigiorno tale differenza verrebbe considerata probabilmente troppo ampia. In molti casi, il limite di non inferiorità di un nuovo farmaco viene fatto corrispondere a metà della differenza minima (cioè metà del limite inferiore dell'intervallo di confidenza) tra il trattamento di controllo e il placebo[10]. Da notare che la sola assenza di differenza statisticamente significativa non rappresenta evidenza di equivalenza fra due trattamenti[7,8,10]. Dal punto di vista clinico, il concetto di equivalenza terapeutica tra medicinali contenenti principi attivi differenti e il concetto di rimborsabilità al minor prezzo di mercato sono entrambi accettabili, purché vengano salvaguardate situazioni di specificità, legate alle diversità molecolari, particolarmente adatte a sottogruppi di pazienti.

6.6. Richiesta di valutazione di equivalenza terapeutica fra medicinali contenenti principi attivi differenti

Nella determinazione 204 del 2014, AIFA spiega in che modo le Regioni e le Province autonome possono chiedere il parere dell'Agenzia sull'equivalenza terapeutica di medicinali contenenti principi attivi differenti[9]. Il modello di richiesta da indirizzare alla direzione generale dell'AIFA è scaricabile dal sito dell'Agenzia; deve riportare nome e recapito del richiedente, le caratteristiche di ciascun medicinale, le indicazioni terapeutiche per le quali si chiede la valutazione, il motivo della richiesta, e le evidenze scientifiche di supporto. La direzione generale AIFA affida la richiesta pervenuta al suo Comitato Tecnico Scientifico e si impegna a rispondere entro 90 giorni, a meno che non si rendano necessari ulteriori elementi istruttori, nel qual caso il termine della risposta può essere procrastinato indicativamente fino a 150 giorni[9]. Il parere formulato da AIFA viene pubblicato sul sito dell'Agenzia con applicazioni sull'intero territorio italiano[8].

La richiesta del parere di AIFA sull'equivalenza terapeutica di farmaci contenenti principi attivi differenti prevede il corredo di evidenze scientifiche di supporto. Di seguito si riportano possibili esempi.

6.7. Strumenti per valutare l'equivalenza terapeutica

L'equivalenza terapeutica tra medicinali che hanno in comune il meccanismo d'azione e l'indicazione clinica, ma principi attivi differenti, si potrà valutare in vari modi, in rapporto all'effettiva evidenza scientifica accumulata e alle risorse a disposizione per effettuare studi clinici o per svolgere lavori di sintesi dei risultati esistenti.

6.8. Singoli confronti diretti

Oggigiorno le industrie farmaceutiche devono fare i conti con i progressi già raggiunti e in molti casi mirano a dimostrare che un nuovo farmaco ha efficacia e sicurezza simile (equivalenza) o non troppo diversa (non inferiorità) rispetto al trattamento standard, ma con vantaggi aggiuntivi di altro tipo. Questo perchè gli studi randomizzati di equivalenza o di non inferiorità richiedono una numerosità inferiore rispetto agli studi mirati a dimostrare superiorità di un medicinale rispetto a un altro. L'approccio di equivalenza è stato usato in passato per i trombolitici[7]: un farmaco di origine batterica con somministrazione per infusione endovenosa aveva dimostrato riduzione della mortalità rispetto al placebo[11,12]; un altro farmaco prodotto dall'ingegneria molecolare aveva la convenienza di essere somministrabile in singolo bolo endovenoso, dunque più maneggevole specie in situazioni extra ospedaliere, e di non indurre formazione di anticorpi, dunque ripetibile nel tempo; è stato sufficiente uno studio di 6000 pazienti per dimostrare equivalenza tra i due[13], mentre precedenti studi, volti a dimostrare superiorità di un trombolitico rispetto a un altro, avevano richiesto l'arruolamento di almeno 20 000 pazienti[14,15]. L'approccio di non inferiorità è stato usato nei recenti grandi trial di confronto

tra i nuovi anticoagulanti orali non vitamina K dipendenti (NOAC) e il trattamento standard con warfarina per la prevenzione di ictus nei pazienti con fibrillazione atriale non valvolare; i NOAC rispetto alla warfarina hanno il vantaggio di non richiedere il periodico controllo nel sangue dell'*International Normalised Ratio*.

6.9. Sintesi di più confronti diretti

I risultati di più studi clinici randomizzati in cui farmaci di una stessa classe con principi attivi differenti (trattamento A) vengono confrontati al placebo o alla terapia standard (trattamento B) per la stessa indicazione clinica possono essere sintetizzati tramite meta-analisi, previa opportune precauzioni relative alla omogeneità delle popolazioni, alla generalizzabilità dei risultati fuori dal contesto specifico degli studi[16], e all'assenza di vari tipi di *bias*[17]. La meta-analisi permette di ottenere una stima puntuale più precisa del rischio relativo di eventi, con intervalli di confidenza più stretti, rispetto agli studi che la compongono; permette inoltre di valutare eventi clinici per i quali i singoli studi non avrebbero raggiunto la necessaria potenza statistica. Le linee-guida della Società Europea di Cardiologia attribuiscono alle meta-analisi di studi clinici randomizzati il livello di evidenza più alto (livello A), pari a quello di almeno due singoli ampi studi randomizzati[18].

Nell'esempio precedente di A verso B, un intervallo di confidenza a sinistra del valore di identità del rischio (1 per rischio relativo, 0 per differenza di rischio) depone per la superiorità di A rispetto a B; il risultato meta-analitico potrà essere attribuito a tutti i farmaci compresi nel trattamento A, seppure contenenti principi attivi differenti, avvalorando il concetto di equivalenza terapeutica tra di loro.

L'opportunità di assegnare il risultato generale della meta-analisi (*overall estimate*) a tutti i componenti dell'uno o dell'altro trattamento andrà valutata di volta in volta, esaminando la qualità e le dimensioni degli studi inclusi,

l'omogeneità delle casistiche e dei risultati, e le misure prese per ridurre vari tipi di *bias*. Alcuni esempi di questo tipo includono le meta-analisi degli studi che hanno confrontato al placebo o alla terapia standard diversi antiplastrinici in pazienti con sindrome coronarica acuta[19], i trombolitici in pazienti con infarto acuto del miocardio[20], le statine in popolazioni ad elevato rischio cardiovascolare[21], e gli ACE-inibitori in pazienti con scompenso cardiaco[22]; un altro esempio è la meta-analisi degli studi che hanno confrontato i NOAC alla warfarina in pazienti con fibrillazione atriale non valvolare[23]. Così, per esempio, nel Regno Unito, una volta dimostrata l'efficacia nel prevenire eventi cardiovascolari maggiori, nonché la sicurezza, delle statine verso placebo, tenendo conto delle equivalenze molari dei differenti principi attivi, è stato scelto e incoraggiato, dove indicato, l'uso di un dosaggio efficace della statina generica a minor costo, con risparmio per il sistema sanitario e vantaggi clinici ai cittadini, in virtù della diffusione nel territorio di un trattamento appropriato[3].

La meta-analisi di 4 studi di confronto tra NOAC e warfarina in pazienti con fibrillazione atriale non valvolare ha dimostrato superiore efficacia nella prevenzione di ictus-embolia sistemica e ridotta mortalità col trattamento a base di NOAC[23,24]. Un'altra meta-analisi di confronto tra due anticoagulanti, bivalirudina ed eparina, in pazienti con sindrome coronarica acuta ha permesso di concludere che il beneficio clinico netto della bivalirudina (definito come somma di eventi trombotici prevenuti e sanguinamenti maggiori provocati) non differisce significativamente da quello della tradizionale eparina, molto meno cara della bivalirudina[25].

Analisi di questo tipo, che sintetizzano la totalità dei confronti tra X e Y, sono considerati fondamentali per informare e assistere i processi decisionali di politica sanitaria in merito all'eventuale equivalenza (o differenza) terapeutica.

6.10. Sintesi di confronti diretti e indiretti

Nella meta-analisi a rete ci si basa sulla proprietà transitiva dell'equivalenza, dove se $A \sim B$ e $B \sim C$, allora $A \sim C$. Si stima l'effetto relativo di trattamenti anche in assenza di confronti diretti. Dal punto di vista statistico ci si avvale della totalità dell'evidenza; per esempio, $A > D$ e $D > E$ andranno a sostegno di $A > E$. La meta-analisi a rete presume consistenza, cioè, che i partecipanti degli studi siano stati assegnati in maniera random a ciascuno dei trattamenti in esame; questo permette di acquisire informazioni su A rispetto a C o E attraverso il comparatore comune, B o D. Il vantaggio della meta-analisi a rete è il mantenimento del confronto randomizzato all'interno di ciascuno studio e al contempo la combinazione di tutti i confronti tra i trattamenti esaminati.

La meta-analisi a rete ha permesso di caratterizzare l'efficacia e la sicurezza degli stent medicati coronarici[26] e degli anticoagulanti parenterali [27], ordinandoli dal migliore al meno vantaggioso. Anche la meta-analisi a rete, dunque, è uno strumento utile e potente nel guidare le decisioni cliniche e di politica sanitaria. Essa è tanto più robusta quanto maggiore è il numero di studi inclusi e, tra questi, quanto maggiore è il numero di confronti diretti.

Dal punto di vista clinico, i risultati delle meta-analisi appaiate o a rete rappresentano un importante riferimento per la pratica clinica, a condizione che gli studi inclusi siano sufficientemente omogenei e generalizzabili e, soprattutto, abbiano rigore scientifico, cioè siano prospettici e randomizzati, anziché retrospettivi o osservazionali, soggetti dunque a *bias* di selezione, di trattamento, e di informazione.

6.11. Terminologia

L'equivalenza terapeutica fra medicinali contenenti principi attivi differenti è detta comparabilità quando riguarda prodotti di origine biologica e sovrapponibilità quando riguarda invece prodotti chimici di sintesi[8]. Nelle

gare di appalto ricorrono i termini “lotto semplice” per indicare medicinali con stesso principio attivo, e “lotti complessi” per medicinali contenenti principi attivi differenti^[8]. L'autrice incoraggia l'uso di termini descrittivi, quali “medicinali chimici o biologici, contenenti lo stesso o differenti principi attivi”, rispetto a termini potenzialmente ambigui, come “comparabile, sovrapponibile, semplice, complesso”.

6.12.Importanza dei centri di studio nel settore medico e farmaceutico

Da oltre dieci anni si è sviluppato in molti paesi il processo di Health Technology Assessment (HTA) allo scopo di sintetizzare in modo sistematico, trasparente e robusto tutte le informazioni relative agli aspetti clinici, sociali, economici ed etici delle tecnologie sanitarie. In collaborazione con la European Network for HTA, il centro studi e le commissioni tecnico scientifiche di AIFA hanno il compito di identificare problematiche e di proporre strategie per risolverle, incentivare ricerca e sviluppo del settore farmaceutico, incentivare e monitorare l'uso dei farmaci equivalenti e l'impatto sulla salute pubblica, rinnovare il sistema dei prezzi di rimborso, e guidare le decisioni in tema di farmaci terapeuticamente equivalenti. Altri centri indipendenti di ricerca e la collaborazione tra aziende e comunità clinico-scientifica contribuiscono ad ampliare l'insieme della *evidence based medicine* (EBM) su cui fondare politiche sostenibili che tutelino la salute.

Dal punto di vista clinico, la nascita della EBM alla fine del secolo scorso e il suo successivo sviluppo hanno portato benefici tangibili in termini di salute e sopravvivenza. La crescente mole di studi, ognuno con peculiarità per popolazione studiata, eventi esaminati, e farmacologia dei principi attivi testati, rende il lavoro del clinico particolarmente stimolante nell'applicare in modo appropriato i risultati alla specificità di ciascun paziente.

6.13. Conclusioni

La competizione di prezzo tra medicinali valutati da AIFA terapeuticamente equivalenti potrebbe contribuire a far sì che farmaci salvavita, o con altri evidenti benefici clinici, diventino accessibili a tutti, al costo più basso. La definizione di equivalenza terapeutica tra farmaci contenenti principi attivi differenti è in primo luogo clinica. Spetta ai centri di ricerca e alla collaborazione tra aziende e comunità clinico-scientifica produrre le evidenze, e alle agenzie regolatorie esprimere un parere in merito. Al clinico che intende offrire il miglior trattamento possibile a tutti i pazienti che cura spetta, in caso di indisponibilità, segnalarne la carenza[9bis].

6.14. Bibliografia

1. Andreotti F, Rocca B, Husted S, Ajjan RA, Ten Berg J, Cattaneo M, Collet JP, De Caterina R, Fox KA, Halvorsen S, Huber K, Hylek EM, Lip GY, Montalescot G, Morais J, Patrono C, Verheugt FW, Wallentin L, Weiss TW, Storey RF. Antithrombotic therapy in the elderly: expert position paper of the European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis. *Eur Heart J* 2015;36(46):3238-49.
2. www.agenziafarmaco.gov.it/it/medicinaliequivalenti.
3. Duerden MG, Hughes DA. Generic and therapeutic substitutions in the UK: are they a good thing. *Br J Clin Pharmacol* 2010;70:335-41.
4. http://www.ilfarmacistaonline.it/governo-e-parlamento/articolo.php?articolo_id=27257.
5. Fainzang S. Farmaci e società. Il paziente, il medico e la ricetta. Edizione Franco Angeli, 2009.
6. Committee for Proprietary Medicinal Products. Notes for Guidance on the Investigation of Bioavailability and Bioequivalence. London: European Medicines Evaluation Agency, 2001.
7. Hampton JR. Mega-trials and equivalence trials: experience from the INJECT study. *Eur Heart J* 1996;17(SupplE):28-34.

8. De Rosa M. Equivalenza, comparabilità e sovrapposibilità terapeutica: mettiamo un po' di ordine. *GRHTA* 2014;1 (1):25-30.
9. www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/linee-guida-sulla-procedura.
- 9bis Andreotti F, Pinto FJ, Camm AJ; Action for Stroke Prevention Alliance. Stakeholders in NOACs prescription: Authors' reply. *Europace* 2016 Feb 2;pii:euv442.
10. Lesaffre E. Superiority, equivalence, and non-inferiority trials. *Bull NYU Hosp Jt Dis* 2008;66:150-4.
11. [No authors listed]. Effectiveness of intravenous thrombolytic treatment in acute myocardial infarction. Gruppo Italiano per lo Studio della Streptochinasi nell'Infarto Miocardico (GISSI). *Lancet* 1986;1 (8478):397-402.
12. [No authors listed]. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. *Lancet* 1988;2(8607):349-60.
13. INJECT Investigators. A randomised double-blind comparison of reteplase double-bolus administration with streptokinase in patients with acute myocardial infarction (INJECT): a trial to investigate equivalence. *Lancet* 1995;346:329-36.
14. ISIS-3 (Third International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. ISIS-3: a randomised trial of streptokinase vs tissue plasminogen activator vs anistreplase and of aspirin plus heparin vs aspirin alone among 41 299 cases of suspected acute myocardial infarction. *Lancet* 1992;339:753-70.
15. The GUSTO Investigators. An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993;329:673-82.
16. Rothwell PM. Commentary: External validity of results of randomized trials: disentangling a complex concept. *Int J Epidemiol* 2010;39(1):94-6.
17. Egger M, Smith GD, Schneider M, Minder C. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *BMJ* 1997;315:629-34.

18. Roffi M, Patrono C, Collet JP, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F, Bax JJ, Borger MA, Brotons C, Chew DP, Gencer B, Hasenfuss G, Kjeldsen K, Lancellotti P, Landmesser U, Mehilli J, Mukherjee D, Storey RF, Windecker S, Baumgartner H, Gaemperli O, Achenbach S, Agewall S, Badimon L, Baigent C, Bueno H, Bugiardini R, Carerj S, Casselman F, Cuisset T, Erol Ç, Fitzsimons D, Halle M, Hamm C, Hildick-Smith D, Huber K, Iliodromitis E, James S, Lewis BS, Lip GY, Piepoli MF, Richter D, Rosemann T, Sechtem U, Steg PG, Vrints C, Luis Zamorano J. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2016;37(3):267-315.
19. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002;324(7329):71-86.
20. [No authors listed]. Indications for fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction: collaborative overview of early mortality and major morbidity results from all randomised trials of more than 1000 patients. Fibrinolytic Therapy Trialists' (FTT) Collaborative Group. *Lancet* 1994;343(8893):311-22.
21. Lv HL, Jin DM, Liu M, Liu YM, Wang JF, Geng DF. Long-term efficacy and safety of statin treatment beyond six years: a meta-analysis of randomized controlled trials with extended follow-up. *Pharmacol Res* 2014;81:64-73.
22. Flather MD, Yusuf S, Køber L, Pfeffer M, Hall A, Murray G, Torp-Pedersen C, Ball S, Pogue J, Moyé L, Braunwald E. Long-term ACE-inhibitor therapy in patients with heart failure or left-ventricular dysfunction: a systematic overview of data from individual patients. ACE-Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. *Lancet* 2000;355(9215):1575-81.
23. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Hoffman EB, Deenadayalu N, Ezekowitz MD, Camm AJ, Weitz JI, Lewis BS, Parkhomenko A, Yamashita T, Antman EM. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with

- warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2014;383(9921):955-62.
24. Andreotti F, Pinto FJ, Camm AJ. Stakeholders in NOACs prescription: Authors' reply. *Europace* 2016;doi:10.1093/europace/euv442.
 25. Navarese EP, Schulze V, Andreotti F, Kowalewski M, Kołodziejczak M, Kandzari DE, Rassaf T, Gorny B, Brockmeyer M, Meyer C, Berti S, Kubica J, Kelm M, Valgimigli M. Comprehensive meta-analysis of safety and efficacy of bivalirudin versus heparin with or without routine glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in patients with acute coronary syndrome. *JACC Cardiovasc Interv* 2015;8(1 Pt B):201-13.
 26. Navarese EP, Tandjung K, Claessen B, Andreotti F, Kowalewski M, Kandzari DE, Kereiakes DJ, Waksman R, Mauri L, Meredith IT, Finn AV, Kim HS, Kubica J, Suryapranata H, Aprami TM, Di Pasquale G, von Birgelen C, Kedhi E. Safety and efficacy outcomes of first and second generation durable polymer drug eluting stents and biodegradable polymer biolimus eluting stents in clinical practice: comprehensive network meta-analysis. *BMJ* 2013;347:f6530.
 27. Navarese EP, Andreotti F, Kołodziejczak M, Schulze V, Wolff G, Dias S, Claessen B, Brouwer M, Tarantini G, Iliceto S, Brockmeyer M, Kowalewski M, Lin Y, Eikelboom J, Musumeci G, Lee L, Lip GY, Valgimigli M, Berti S, Kelm M. Comparative efficacy and safety of anticoagulant strategies for acute coronary syndromes. Comprehensive network meta-analysis of 42 randomised trials involving 117,353 patients. *Thromb Haemost* 2015;114(5):933-44.

7. Riflessioni finali

Il tema dell'equivalenza terapeutica fra medicinali contenenti principi attivi differenti è quanto mai attuale per la politica sanitaria e la salute pubblica.

La recente Determina n. 458 dell'AIFA chiarisce quali siano i termini essenziali del problema e tenta di far un passo avanti nella applicazione concreta dell'idea, tentando di delimitare i contenuti dell'equivalenza.

Il presente contributo ha cercato di analizzare la questione in una ottica multidisciplinare, evidenziandone la sua complessità.

Proprio per questa sua complessità non è possibile fornire "soluzioni" o giudizi definitivi sulla sua implementazione: l'ambizione si limita, quindi, a fornire contributi di riflessione sui vari e multidisciplinari aspetti che caratterizzano la questione, indicando quelli maggiormente critici e le aree che richiedono maggiori approfondimenti.

Punti che sembrano acquisiti sono quelli che concernono:

- l'obiettivo essenzialmente economico sottostante l'utilizzo del concetto di equivalenza terapeutica
- l'esigenza per le aziende sanitarie di massimizzare l'efficienza economica del proprio operato, perseguendo condizioni di acquisto quanto più possibile favorevoli, ovvero riduzioni di prezzo
- l'obbligo per le aziende sanitarie pubbliche, in quanto organismi pubblici, di utilizzare lo strumento della gara pubblica
- la non perfetta sostituibilità di principi attivi diversi, anche quando dichiarati terapeuticamente equivalenti, come risulta evidente dalla previsione di una quota minima di riserva

Dalle suddette evidenze discendono poi vari aspetti che meriterebbero maggiore approfondimento.

In primo luogo, andrebbe probabilmente meglio analizzato il *trade off* fra l'aspetto economico-assistenziale e l'autonomia e responsabilità clinica.

Sin qui la giurisprudenza è stata concorde nel dichiarare che le scelte cliniche non possono essere condizionate da valutazioni economiche; ma appare evidente che, a meno di una totale indifferenza del clinico verso le alternative terapeutiche ritenute dal regolatore equivalenti, la necessità di metterle a gara, riconoscendo quindi quote maggioritarie al vincitore, condiziona la libertà prescrittiva, subordinandola di fatto a logiche economiche. Per evitare tale problematica, le quote di mercato andrebbero decise a priori in base alle volontà prescrittive dei clinici, rendendo però poi probabilmente inefficace la gara, a meno di studiare meccanismi ad hoc (non facilmente immaginabili) che possano raggiungere lo scopo di creare condizioni di competizione in presenza di quote di consumo già assegnate.

La previsione di una quota minima di riserva, in effetti, mitiga la problematica: è però lecito chiedersi se tale quota possa essere davvero determinata in modo così preciso, tanto da annullare (almeno statisticamente) il rischio di condizionamento della scelta (in scienza e coscienza) del medico prescrittore.

Un ulteriore *trade off* è quello con le politiche industriali: il meccanismo dell'equivalenza terapeutica riduce il valore intrinseco del brevetto e tale riduzione può scoraggiare tanto gli investimenti, quanto la stessa presenza sul mercato (italiano) delle aziende farmaceutiche.

È, altresì, lecito attendersi che un aumento del rischio conduca ad un *pricing* più "aggressivo" da parte delle aziende farmaceutiche (in fase di negoziazione iniziale), con il rischio di vanificare, almeno in parte, il potenziale beneficio atteso dalle gare in equivalenza.

Quanto detto, porta ulteriormente in evidenza la sostanziale differenza esistente nell'applicazione del principio a future nuove molecole o a quelle già rimborsate: nel primo caso le aziende farmaceutiche saranno consapevoli a

priori (della negoziazione) di dover eventualmente scontare in gara per equivalenza terapeutica le molecole, e quindi potranno tenerne conto in fase di *market access*; nel secondo caso, invece, si delinea per le aziende una perdita non anticipata di valore.

Come già detto, appare anche fortemente discutibile la possibilità del riconoscimento dell'equivalenza terapeutica a molecole con prezzi precedentemente negoziati e difformi: in tal caso non sembra infatti facilmente spiegabile la ratio della assegnazione di prezzi disomogenei in presenza di molecole terapeuticamente equivalenti.

Da ultimo sembra opportuno a questo punto un ripensamento complessivo sulla *governance* del settore nella misura in cui è sempre più evidente la volontà di ottenere riduzioni di prezzo mediante lo strumento delle gare, perde progressivamente di significato la negoziazione iniziale fra AIFA e le aziende produttrici. In tal senso forse sarebbe opportuno definire quale sia il prezzo massimo che rende costo-efficace e sostenibile la molecola, lasciando alla successiva fase competitiva locale la effettiva determinazione del prezzo; questo perché, sapendo che già dopo un anno può esserci un giudizio di equivalenza terapeutica, e quindi essendo nei fatti fortemente ridotta la fase di effettiva protezione fornita dal brevetto, le richieste economiche in fase di negoziazione presumibilmente cresceranno, rendendo sempre più complessa la negoziazione; infine, il succedersi di lunghe sequele di gare, implica comunque costi non indifferenti, dei quali si ha poca evidenza allo stato attuale: costi che andrebbero valutati in assoluto, ma anche in relazione ai benefici apportati dalle gare stesse.

Per finire, spostare il baricentro delle negoziazioni di prezzo a livello regionale, per quanto certamente lecito, impone la determinazione di nuove disparità nelle opportunità di accesso a livello locale, risultando difficile immaginare che si determineranno prezzi omogenei, a meno di pensare a meccanismi di estensione di validità degli stessi, che però avrebbero impatti

devastanti sulle dinamiche di mercato. La perdita di equità, per un verso andrebbe approfondita alla luce dell'assetto istituzionale che caratterizza il SSN italiano, per l'altro di nuovo svisciva l'utilità di una negoziazione centrale.

In conclusione, la recente Determina n. 458 dell'AIFA ha il grande merito di definire l'ambito di applicazione e le regole di implementazione del concetto di equivalenza terapeutica: allo stesso tempo pone una massa di interessanti dubbi e necessità di approfondimento.