

Le “alternative terapeutiche”: tecniche di *procurement* dei farmaci aventi la medesima indicazione terapeutica ma sprovvisti di parere di equivalenza rilasciato secondo la Legge Balduzzi

Andrea Messori, Valeria Fadda, Sabrina Trippoli

Unità di Health Technology Assessment (HTA), Ente di supporto tecnico-amministrativo regionale (ESTAR), Regione Toscana - Italy

‘Therapeutic alternatives’: procurement rules for drugs with same indication but without equivalence certification released according to the Balduzzi Law

In Italy, a national law issued in 2012 has drastically modified the procurement rules for running local tenders in the field of drugs with ‘similar’ clinical indications. According to this law, tenders involving these drugs are subjected to a pre-authorization that the National Medicines Agency (AIFA) must release to certify that the different agents included in the same lot of the tender are equivalent with one another in terms of effectiveness and safety. Since this represents a profound change in comparison with the past, operational difficulties in managing tenders have rapidly emerged at local level immediately after the new law. Also AIFA must face a difficult challenge because the turnaround times for the response have become critical as well.

This article summarizes the present situation about this controversial issue in Italy and highlights the advantages and drawbacks of choices adopted so far by different local institutions.

Keywords: Balduzzi law, Drug equivalence, Drug procurement

Premessa

La cosiddetta Legge Balduzzi, relativamente agli articoli riguardanti le regole dell’equivalenza terapeutica (1, 2), ha segnato una svolta nel settore delle gare d’appalto per l’acquisto di farmaci. Tale Legge ha stabilito che, allo scopo di indire una qualsiasi gara locale di aggiudicazione in equivalenza per classe terapeutica, è necessario ottenere una preventiva autorizzazione dall’Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). Ad AIFA, infatti, è stata attribuita la responsabilità di dichiarare, mediante motivate e documentate relazioni, quali prodotti facenti parte di una data classe di farmaci siano tra loro equivalenti e possano pertanto essere inclusi nelle gare d’appalto competitive. Queste dichiarazioni non sono rilasciate spontaneamente da AIFA, ma vengono espresse solo a seguito di una specifica richiesta da parte di un organismo locale del SSN (ASL o Area Vasta o Regione). Da un lato, questa Legge ha delineato un preciso iter operativo definendo in dettaglio

le rispettive responsabilità dei vari interlocutori. D’altro lato, i tempi lunghi con cui AIFA stessa sta operando per formalizzare le risposte sui pareri di equivalenza hanno determinato una serie di ritardi rispetto alle esigenze delle regioni stesse.

Per questo motivo, nei mesi scorsi si è aperta una “finestra temporale” in cui le stazioni appaltanti del Servizio Sanitario Regionale (SSR) stanno comunque gestendo le gare su certe categorie terapeutiche pur in assenza dei pareri di AIFA. In questa finestra temporale sono stati sperimentati alcuni percorsi di gara o, più in generale, procedure per la fornitura di farmaci (*procurement*), che qui denominiamo “ad interim”, che rappresentano, a parere di chi scrive, una soluzione originale e creativa, in grado di rispondere alle esigenze del SSR.

Questo breve contributo si propone, dopo una breve descrizione delle modalità operative su cui si basano queste soluzioni “creative”, di esaminare, in via preliminare, i principali quesiti di legittimità in materia, anche al fine di sollecitare un dibattito su questa materia in evoluzione.

Modalità operative su cui si basano le soluzioni “creative” di gara condotte in assenza dei pareri di equivalenza

Posto che tre farmaci (A, B e C) condividano la medesima indicazione terapeutica, si assume che nessun parere sia disponibile a sostegno dell’equivalenza tra A, B e C.

A inizio procedura, la stazione appaltante dapprima stabilisce il fabbisogno necessario ai pazienti cui tali farmaci

Accepted: June 19, 2015

Published online: July 2, 2015

Indirizzo per la corrispondenza:

Sabrina Trippoli
ESTAR – Unità di HTA
Via Guimaraes angolo Via dei Confini 5/7
59100 Prato, Italy
Sabrina.Trippoli@Estar.toscana.it



potrebbero essere prescritti (espresso come numero di trattamenti; ad es. 10mila trattamenti) e poi acquisisce, dalle ditte produttrici dei tre farmaci, una richiesta di miglior offerta in privativa auspicando che l'offerta stessa comprenda uno schema di riduzione del prezzo del farmaco in funzione del volume. Una volta note le varie offerte, la stazione appaltante distribuisce – a suo insindacabile giudizio – i 10mila trattamenti in tre aliquote destinate ai farmaci A, B e C. Tali aliquote vengono stabilite pesando con piena discrezionalità tre criteri differenti: 1) i consumi storici; 2) l'obiettivo di minimizzare la spesa complessiva; 3) consentire la gestione degli eventuali pazienti non trattabili con una sola alternativa terapeutica. In pratica, viste le offerte, se C costa 100 euro per paziente trattato, mentre A e B costano attorno a 200-300 euro per paziente, le aliquote vengono decise dalla stazione appaltante attribuendo – ad esempio – la quantità maggiore (es. 8mila trattamenti) al farmaco C (ossia quello più economico), e riservando un'aliquota di soli 1000 trattamenti ciascuno sia al farmaco A che al farmaco B.

Principali quesiti di opportunità e di legittimità

L'efficienza della procedura sopra illustrata appare indiscutibile. Questo sistema prescinde dal concetto di equivalenza e, non ultimo, garantisce una notevole semplificazione operativa a coloro che gestiscono le gare.

Le criticità che si aprono per effetto di questi scenari operativi, che riflettono una prassi che è stata vigente per molti anni prima della promulgazione della Legge Balduzzi (1), sono, tutto sommato, modeste. Le principali di queste vanno esaminate sotto una pluralità di punti di vista, e in questo esame va privilegiata la nozione storica di chi nel passato si è fatto portavoce di ciascuna di queste criticità o obiezioni.

- 1) Una prima domanda che può sorgere spontanea è la seguente: "Premesso che il *procurement* articolato su più farmaci, come sopra descritto, è per definizione più complesso e laborioso rispetto a un *procurement* selettivo (che prevede la vittoria del vincitore e il non-acquisto degli altri farmaci del lotto), cosa impedisce alla stazione appaltante di assegnare l'intera fornitura a un solo produttore?".

La procedura sopra descritta si propone di assicurare il completo soddisfacimento dei bisogni clinici (differenziando gli acquisiti su più farmaci ed evitando l'acquisizione del solo farmaco vincitore) con ciò venendo incontro alla critica che tipicamente proviene da un'ampia parte dei professionisti clinici (e non dai fornitori), "abituati" storicamente a disporre di più alternative terapeutiche pur nell'ambito della stessa indicazione; essi muovono obiezioni (spesso a ragione) contro le forme di *procurement* che operano una selezione assoluta dei prodotti, escludendone una certa quota-parte. L'argomentazione, peraltro condivisibile pur "cum grano salis", è che la variabilità tra pazienti riscontrabile in alcune loro caratteristiche cliniche può essere meglio gestita come efficacia e sicurezza quando il sistema consente, ove necessario, la scelta della singola terapia in funzione delle caratteristiche del singolo paziente. Quindi, se in teoria nulla impedisce alla stazione appaltante di aggiudicare l'intero quantitativo a un

solo farmaco, è giustificato e opportuno assegnare quantitativi relativamente piccoli ai prodotti non risultati vincitori per convenienza dell'offerta, perché ciò facilita la gestione clinica degli eventuali pazienti non trattabili con il farmaco vincitore, ma trattabili con un'alternativa terapeutica che il SSR deve essere in grado di fornire.

- 2) Ben più complessa è la criticità rappresentata da alcuni aspetti giuridico-procedurali, che in passato nessuno ha – per quanto ci risulta – analizzato nella debita misura.

Un punto di partenza, accettato da pressoché tutti gli interlocutori, è che una determinata regione, ASL, o stazione appaltante, può procedere ad acquistare tutti i farmaci appartenenti alle differenti classi terapeutiche e, al tempo stesso, redigere una serie di Percorsi Diagnostico Terapeutici Assistenziali (PDTA) in base ai quali il clinico è indirizzato verso l'impiego del farmaco meno costoso; questo filone si è concretizzato in passato su percorsi molto semplici (condotti quasi sempre nell'ambito delle politiche farmaceutiche di determinate regioni), che proponevano il criterio del costo terapia per paziente per i diversi farmaci finalizzati alla medesima indicazione come elemento importante (ma non certamente l'unico) ai fini delle decisioni cliniche. In questo contesto, esiste tuttavia un'indubbia criticità che, in termini pratici e operativi, individua una prima situazione più facile da gestire e una seconda situazione che invece solleva oggettive difficoltà gestionali. Per meglio chiarire questo punto, che è piuttosto complesso, serve schematizzare il ventaglio dei possibili scenari analizzando separatamente due sottocasi piuttosto diversi tra loro.

- Il primo sottocaso riguarda i farmaci di più recente registrazione, il cui prezzo di offerta di solito corrisponde al prezzo *ex-factory* pieno. In tal caso, il dato del costo terapia per paziente è, fortunatamente, univoco e non soggetto a ritocchi, controfferte, o comunque variazioni nel corso della procedura di *procurement*. La fattibilità è allora a portata di mano perché questa stabilità di prezzo facilita il percorso di acquisto. Vedasi ad esempio il percorso di scelta tra le alternative di trattamento e.v. delle malattie infiammatorie croniche intestinali (*inflammatory bowel disease*, IBD) dove la disponibilità di due farmaci di recente introduzione - vedolizumab (originator - più costoso) e infliximab biosimilare (meno costoso) - ha permesso di definire dei PDTA impostati sul costo della terapia per paziente con i due trattamenti.

- Il secondo sottocaso riguarda farmaci un po' più vecchi per i quali è "normale" che le offerte di prezzo siano inferiori al valore di prezzo *ex-factory* pieno. In questa fattispecie, il problema, solo apparentemente formale, è ben ricco di risvolti sostanziali. Esso si lega alla tempistica e alla modalità con cui le industrie produttrici possono (o debbono) essere interpellate per fornire le offerte di prezzo sui loro farmaci. Potrebbe un'industria formulare una prima offerta meno conveniente per il SSR e, più avanti nel corso della procedura di *procurement*, rilanciare con una seconda offerta più vantaggiosa per il SSR? Altro quesito: le offerte di prezzo industriale vanno sollecitate dalla stazione appaltante oppure potrebbero essere fatte pervenire dal produttore in piena autonomia e in assenza di una specifica richiesta?

Riassumendo, sotto l'aspetto giuridico amministrativo

si tratta, in buona sostanza, di garantire (attraverso idonee procedure) le pari opportunità tra gli offerenti relativamente ai percorsi di trasmissione delle offerte stesse, con relative tempistiche, e alla successiva partecipazione al processo di *procurement*. Infatti, la differenza tra i due sottocasi sopra descritti è più di tipo operativo-procedurale che concettuale. Gli obiettivi e i percorsi sono quasi identici ma, nel secondo sottocaso, si aggiunge la difficoltà di impostare, senza errori giuridico-formali, la procedura di richiesta delle offerte e di recepimento delle stesse.

Infine, quanto all'esigenza di impostare le offerte tenendo conto di eventuali sconti in funzione delle quantità (*price/volume agreements*), ciò non dovrebbe sollevare particolari criticità. Si tratta di ricordare che questo elemento di proporzionalità inversa è molto importante nella prospettiva del presente dibattito, ed è quindi necessario esplicitare questo punto con trasparenza offrendo, in particolare, pari opportunità agli offerenti.

Evidenze cliniche a supporto dei percorsi decisionali nuovi e vecchi: analogie e differenze

Una razionale ed efficace conduzione di questo iter procedurale non può prescindere dalla necessità di eseguire una ponderosa istruttoria clinica sul problema terapeutico esaminato. Anzi, è proprio l'istruttoria clinica che traccia il razionale del percorso e gestisce la fase imprescindibile di condivisione del percorso stesso con i clinici locali. Basti dire in questa sede che l'istruttoria clinica risulta addirittura più impegnativa, per la stazione appaltante, nel percorso qui suggerito rispetto a quanto necessario nel caso del percorso di equivalenza, nel quale l'istruttoria clinica si limita alla redazione del dossier destinato ad AIFA per richiedere il parere di equivalenza. Su questi aspetti, tuttavia, il presente contributo non ritiene necessario entrare ulteriormente in merito.

Conclusioni

Il fatto che le stazioni appaltanti cerchino di acquistare il farmaco più economico non dovrebbe certo stupire; è una prassi consolidata da decenni. Diverse regioni hanno dato in passato indicazioni di questo tipo per varie classi di farmaci. A tale proposito, si possono citare le linee di indirizzo della regione Toscana sulla terapia farmacologica dell'ipercolesterolemia, nelle quali viene messo in evidenza il principio deontologico per cui, a parità di indicazione, il medico prescrive tenendo conto dell'uso appropriato delle risorse e quindi utilizza, a parità di efficacia, il farmaco di minore costo (3). Anche la regione Veneto si è mossa in questa direzione, basta pensare alle linee di indirizzo per la prescrizione della triplice terapia (Peg-IFN-ribavirina+inibitore della proteasi di prima generazione (4)) in paziente con epatite C, a quelle per l'impiego dei farmaci biologici in area reumatologica, dermatologica e gastroenterologia (5) e infine al *position paper* per l'impiego

di concentrati di fattore VIII nell'emofilia di tipo A (6).

In questo quadro, il quesito finisce per essere uno solo: può il governo delle gare sui farmaci prescindere dal riconoscimento formale della "equivalenza" tra i prodotti? e operare, anzi, con accresciuta efficienza in assenza di quanto previsto dalla Legge Balduzzi? Si tratta di un quesito che si pone sia in termini di realizzabilità sia in termini di legittimità, sul quale si auspica che il presente contributo dia origine a un approfondito dibattito.

Un dibattito interessante non solo sotto l'aspetto teorico, perché il nostro intento è soprattutto quello di portare alla luce la situazione presente, nella quale alcuni percorsi sviluppati in varie sedi sembrano assumere un carattere di coerenza e di fattibilità, tanto da rendere, paradossalmente, di fatto superato quanto previsto dalla stessa Legge Balduzzi (1).

Disclosures

Financial support: No financial support was received for this submission.

Conflict of interest: The authors have no conflict of interest.

Bibliografia

1. Italian Agency of Medicines (AIFA). "Decreto Balduzzi", Art. 15, comma 11-bis, Legge 7 agosto 2012 n. 135. Available at: <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/aggiornamento-al-15052013-delle-tabelle-conlista-farmaci-di-classe-consentire-tutti-gli-ope>. (Art. 15 comma 11 - ter del D.L. 179/2012, convertito in legge 135/2012, inserito dall' articolo 13-bis, comma 1, del D.L. 18 ottobre 2012 n.179, 11-ter convertito in legge 22/2012 ed in vigore dal 19 dicembre 2012), Ultimo accesso: 16 gennaio 2014.
2. De Rosa Mauro. Equivalenza, comparabilità e sovrapponibilità terapeutica: mettiamo un po' di ordine. *Global & Regional Health Technology Assessment* 2014;1(1):25-30.
3. Linee di indirizzo sulla terapia farmacologica dell'ipercolesterolemia. *Bollettino ufficiale della regione Toscana*, n. 49 del 7 dicembre 2010.
4. Linee di indirizzo per la prescrizione della triplice terapia (Peg-IFN+ribavirina+inibitore della proteasi di prima generazione). Regione del Veneto, Decreto 261 del 27 dicembre 2012. Indirizzo web: http://www.regione.veneto.it/c/document_library/get_file?uuid=b0c68a90-322f-40e6-9fb3-3c0c953336b5&groupId=10793. Ultimo accesso: 26 maggio 2015.
5. Linee di indirizzo per l'impiego dei farmaci biologici in area reumatologica, dermatologica e gastroenterologia. Regione del Veneto, Decreto 641 del 7 maggio 2013. Indirizzo web: http://www.cruf.veneto.it/sites/5382dfcf574c0fe81c000001/content_entry53f5f0ab574c0fd4bc00006b/54e5eb83574c0f0be7000022/files/Linee_di_indirizzo_per_l_impiego_dei_farmaci_biologici.pdf. Ultimo accesso: 26 maggio 2015.
6. *Position paper* sull'impiego di concentrati di fattore VIII nell'emofilia di tipo A. Regione del Veneto, protocollo 323667. Indirizzo web: http://www.cruf.veneto.it/sites/5382dfcf574c0fe81c000001/content_entry53f5f0ab574c0fd4bc00006b/54e5c73c574c0fe83b000452/files/PDTA_emofilia.pdf. Ultimo accesso: 26 maggio 2015.